

**Hirnstoffwechsel und -funktion beim
experimentellen Schädel-Hirn-Trauma**

Ludwig Schürer

Disbui. München

1988





Digitized by the Internet Archive
in 2026

Aus dem Institut für Chirurgische Forschung der Universität München,
Klinikum Großhadern

Vorstand: Prof. Dr. med. Dr. h.c. W. Brendel

Hirnstoffwechsel und -funktion beim experimentellen Schädel-Hirn-Trauma

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Ludwig Schürer

aus
München

1987

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. med. A. Baethmann
Prof. Dr. P. Mehraein

Mitberichterstatter: Prof. Dr. med. Dr. h.c. W. Brendel
Priv.Do. Dr. P. Schmiedek

Dekan: Prof. Dr. med. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 25. 2. 1988

DON'T CRY -

WORK

Goetz, R.: **IRRE**, Suhrkamp

Inhaltsverzeichnis

A. EINLEITUNG

B. MATERIAL UND METHODIK

1. Versuchstiere
2. Versuchsanordnung
 - a. Narkose
 - b. Vorbereitung der Tiere
 - c. Fokale Kälteläsion der Hirnrinde
 - d. Ableitung des Elektrocorticogramms
 - e. Drainageset zur Gewinnung der Ödemflüssigkeit
3. Versuchsverlauf
 - a. Gruppe 1
 - b. Gruppe 2
4. Untersuchungsmaterial
 - a. Materialgewinnung
 - b. Materialverarbeitung
5. Analytische Methoden
 - a. Freie Fettsäuren
 - Analytik der freien Fettsäuren
 - Extraktion freier Fettsäuren
 - b. Metabolite des Energiestoffwechsels
 - c. EEG
6. Statistische Methoden

C. ERGEBNISSE

- I. Labile Metabolite, Glykolyse, intrakranieller Druck und mittlerer arterieller Blutdruck

C. ERGEBNISSE (Fortsetzung)

1. Intrakranieller Druck und zerebraler Perfusionsdruck
2. Kriterien zerebraler Ischämie
3. Zerebrale Energetik und Glykolyse
4. Beziehungen zwischen intrakraniellern und mittlerem arteriellen Blutdruck, sowie Parametern des Energiestoffwechsels
5. Beziehungen zwischen intrakraniellern Druck, mittlerem arteriellen Blutdruck, sowie Parametern des Energiestoffwechsels und der Glutamatkonzentration in der Ödemflüssigkeit

II. Freie Fettsäuren

1. Liquor
2. Plasma
3. Vasogene Ödemflüssigkeit

III. EEG

1. Verlauf eines nicht-ischämischen Versuches
2. Verlauf eines ischämischen Versuches
3. Verlauf eines Versuches mit Alpha-Aktivierung
4. Statistik der EEG-Daten

D. DISKUSSION

I. Methodik

1. Auswahl der Versuchstiere
2. Gefrierfixation des Gehirns
3. Mikromethode zur Bestimmung der freien Fettsäuren
4. Die Kälteläsion als Modell des traumatischen Hirnschadens
5. EEG
 - a. Ableitung und Auswertung
 - b. Kältetrauma und EEG

II. Ergebnisse

A. Labile Metabolite, Glykolyse, intrakranieller Druck und mittlerer arterieller Blutdruck

1. Labile Metabolite im Hirngewebe
2. Zerebrale Ischämie
 - a. Kritischer Perfusionsdruck
 - b. Kritische Hirndurchblutung (CBF)
3. Eigene Ergebnisse
 - a. Versuche ohne schwere zerebrale Ischämie
 - b. Versuche mit zusätzlicher zerebraler Ischämie
 - c. Regressionsanalysen von Energetik und intrakraniell Druck (ICP) bzw. zerebralem Perfusionsdruck (CPP)

B. Freie Fettsäuren

1. Vorkommen der freien Fettsäuren im Gehirn
2. Ursachen und Mechanismen der zerebralen Lipolyse

D. DISKUSSION (Fortsetzung)

3. Phosphatidylinositolstoffwechsel
4. Wirkungen von freien Fettsäuren im Gehirn
5. Stoffwechsel der freien Fettsäuren
 - a. Diffusion, Reacylierung, Beta-Oxidation
 - b. Prostaglandine und Leukotriene
 - c. Freie Radikale
6. Wirkungen der freien Radikale
7. Freie Fettsäuren beim vasogenen Hirnödem
 - a. Freie Fettsäuren im Plasma
 - b. Freie Fettsäuren im Liquor
 - c. Freie Fettsäuren in der drainierten Ödemflüssigkeit
8. Synopsis

C. Elektroencephalogramm

1. Geschichte des EEG
2. Physiologische Grundlagen des EEG
3. Faktoren, die das EEG beeinflussen
 - a. Arterielle Kohlendioxid-Spannung (PaCO_2)
 - b. Arterielle Sauerstoffspannung (PaO_2)
 - c. Änderungen der regionalen Durchblutung des Gehirns (rCBF)
 - d. Änderungen des Stoffwechsels
4. EEG im Schlaf
5. EEG-Veränderungen in Narkose
 - a. Allgemeine Veränderungen
 - b. Dissoziative Anästhesie durch Ketamin
 - c. Ketamin und Epilepsie
 - d. Wirkungen von Ketamin auf Kreislauf und Stoffwechsel des Gehirns

D. DISKUSSION (Fortsetzung)

- e. Kombination von Ketamin und Xylazin
- 6. EEG bei schweren Schädel-Hirn-Verletzungen
 - a. Traumatische Läsionen des Mesencephalon und basalen Diencephalon
 - b. Traumatische Läsionen des Subkortex
 - c. Traumatische Läsionen des Kortex
 - d. EEG nach Kälteläsion
 - e. Einfluß von Hirnödemen und erhöhtem intrakraniellen Druck auf das EEG
 - f. EEG und Koma
 - Allgemeines
 - Langsamwelliges, monotones EEG
 - "Veränderliches EEG"
 - EEG mit Alpha-Aktivierung
- 7. Eigene Befunde
 - a. Allgemeines
 - b. Narkose
 - c. Verläufe ohne zusätzliche zerebrale Ischämie
 - d. Alpha-Aktivierung
 - e. Verläufe mit zusätzlicher zerebraler Ischämie
- 8. Synopsis



E. ZUSAMMENFASSUNG

F. LITERATURVERZEICHNIS

A. EINLEITUNG

Die schwere Schädel-Hirnverletzung hat bei ca. 50-70 % aller tödlich verlaufenden Unfälle eine führende Rolle (Baethmann et al., 1982). Eine Verbesserung der klinischen Ergebnisse erfordert nicht nur vermehrte Anstrengungen bei der Akutversorgung und klinischer Therapie, sondern auch bessere Kenntnisse über die zugrundeliegenden pathophysiologischen Mechanismen als Voraussetzung für die Entwicklung spezifischer Therapiemethoden. Eine häufige und gefürchtete Komplikation des schweren Schädel-Hirn-Traumas ist die Entwicklung eines Hirnödems. Obgleich experimentell wie klinisch viele Ursachen für das Hirnödem bekannt sind, ist dessen Phänomenologie relativ einförmig:

Wir unterscheiden seit KLATZO (1958) zwei Formen, das zytotoxische und vasogene Hirnödem. Das vasogene Ödem wird durch Eröffnung der Blut-Hirnschranke und einem damit verbundenem Einstrom einer plasma-ähnlichen Flüssigkeit in den interstitiellen Raum verursacht. Das zytotoxische Ödem entsteht durch direkte Schädigung oder Vergiftung der Zellen und ihres Energiestoffwechsels. Es kommt u.a. zum Versagen der ATP-abhängigen Na^+ / K^+ -Pumpen, damit zu einem Versagen der Volumenregulationsmechanismen und als Folge zur Schwellung der Zellen.

Im ersten Fall sind die Zellen primär nicht geschwollen, nur der interstitielle Raum ist vergrößert; im zweiten Fall hingegen ist der Interstitialraum primär nicht verändert. FISHMAN (1975) diskutiert einen dritten Ödemyt, der beim Hydrocephalus im periventrikulären Gewebe auftritt. Er bezeichnet diesen Typ als interstitielles Hirnödem. Diese Ödemformen treten in der Klinik, z.B. nach Trauma, Infarkt, Blutung, Tumor oder Entzündung nicht isoliert auf. In der Regel haben wir es mit einer Mischung der verschiedenen Ödemformen zu tun. Es besteht ein starkes klinisches Interesse, die biochemischen Mechanismen, die zur Ödemgenese führen, dingfest zu machen. Ein besseres Verständnis der biochemischen Zusammenhänge ist eine wichtige Voraussetzung für die Entwicklung spezifischer Therapieformen des Hirnödems und der damit verbundenen intrakraniellen Drucksteigerung. Heute beschränkt sich die Therapie weitgehend auf die Be-

einflussung der intrakraniellen Drucksteigerung, z.B durch Hyperventilation und Infusion hyperosmolarer Lösungen wie z.B. Mannitol (Baethmann und Maier-Hauff, 1982).

Die Untersuchungen dieser Arbeit befassen sich in erster Linie mit biochemischen Mediatoren, die möglicherweise die Ödembildung verstärken. Um das Verständnis der beim Schädel-Hirn-Trauma ablaufenden pathophysiologischen Prozesse zu erweitern, verwendeten wir ein experimentelles Modell. Die fokale Kältenekrose bei der Katze erwies sich dafür als besonders geeignet (Maier-Hauff et al., 1984a). Um den irreversibel zerstörten Nekrosefokus, einem Kontusionsherd oder Infarkt vergleichbar, findet sich ein Gewebsareal, dessen Mikrozirkulation und Stoffwechsel abnorm ist. Die Blut-Hirn-Schranke ist in diesem Bereich eröffnet (Klatzo, 1967; Klatzo, et al., 1958,1967). BAETHMANN (1981) geht mit seinem Konzept des sekundären Hirnschadens davon aus, daß vom irreversibel geschädigten **Nekrosefokus** aus toxische Substanzen, die von untergehenden Zellen freigesetzt werden, in das primär nicht geschädigte Gewebe diffundieren. Zusätzlich durch Störung der Blut-Hirn-Schrankenfunktion kommt es zum Einstrom von potentiell toxischen Substanzen in das Hirnparenchym. Diese Substanzen oder ihre Metabolite können ihrerseits irreversible Schäden im zum Fokus benachbarten, primär intakten Gewebe hervorrufen. Man kann sich diesen Vorgang als Ausbreitung eines Flächenbrandes vorstellen, der seinen Ursprung von einem Herd nimmt. Das perifokale Gewebe, das durch Lyseprodukte und/oder andere pathologisch- biochemische Vorgänge sekundär geschädigt worden ist, wird seinerseits Ausgangspunkt für die weitere Ausbreitung des Schadens.

Inzwischen wurde auf eine Reihe von Substanzen und Metabolite von Stoffwechselkaskaden der Verdacht einer zellschädigenden Wirkung gelenkt. Zu nennen sind das Kallikrein-Kinin-System, die Aminosäure Glutamat, freie Fettsäuren, besonders Linolensäure und Arachidonsäure, Prostaglandine, Leukotriene, freie Radikale usw.

Die Identifizierung dieser Substanzen als Mediatoren des sekundären Hirnschadens ist nicht nur von wissenschaftlichem Interesse, sondern auch von großer klinischer Bedeutung. Falls der Nachweis gelingt, daß solche Substanzen tatsächlich den Verlauf einer primären Hirnverletzung sekundär verstärken, ergeben sich daraus Konsequenzen für die Entwicklung besserer Therapiemethoden. Um einen zer-

ebrealen Sekundärschaden therapeutisch zu beeinflussen, ist es erforderlich, die zugrundeliegenden Prozesse auf molekularer Ebene zu kennen. Nach folgenden Kriterien läßt sich eine verdächtige Substanz oder ein biochemisches System als Mediator des sekundären Hirnschadens identifizieren.

1. Der Faktor muß bei Verletzung oder Schädigung des Gehirns im Gewebe akkumulieren bzw. dort freigesetzt werden.
2. Er muß zelltoxische Eigenschaften haben.
3. Eine spezifische biochemisch- pharmakologische Inhibition der Freisetzung und/oder Wirkung des Faktors sollte den Sekundärschaden eindämmen oder verhindern.

Das Ziel dieser Untersuchung war, die an der Schädigung des Gehirns nach einem fokalen Insult des Gehirns beteiligten pathophysiologischen Vorgänge der Mediatorfreisetzung aufzuhellen. Unser besonderes Interesse galt dabei den freien ungesättigten Fettsäuren. Die in-vitro Inkubation von Hirngewebscheibchen mit Linol- oder Arachidonsäure führt zur Schwellung des Gewebes (Chan und Fishman, 1978). Nach Eintritt einer zerebralen Ischämie finden sich in kürzester Zeit im Gehirn enorm hohe Konzentrationen solcher Fettsäuren (Bazan, 1970; Kuwashima et al., 1976; Yoshida et al., 1980). Besonders wichtig ist Arachidonsäure (C20:4) als Prostaglandinvorstufe und Substrat für die Bildung freier Radikale.

Der normale Stoffwechsel des Gehirns ist auf die ständige Zufuhr von Sauerstoff und Glukose angewiesen. Kommt es durch Ödemwirkungen über Steigerung des intrakraniellen Druckes zu Störungen der Mikrozirkulation, ist der Substrat-an- und -abtransport oft ungenügend. Es erfolgt eine Umschaltung von aerober zu anaerober Glykolyse im ischämischen Gewebe. Diese Veränderungen können direkt durch die Bestimmung energiereicher Metabolite und Glykolyseparameter erfaßt werden und spiegeln sich auch im Elektroencephalogramm (EEG) wieder. Durch die Ableitung des EEG ist es möglich, funktionelle Aspekte der Hirntätigkeit zu verfolgen. Durch die Beobachtung des EEG und seiner Quantifizierung im Powerspektrum sollte versucht werden, die experimentelle Situation einer fokalen Schädel-Hirn-Verletzung mit den Hirnstrombildern nach Schädeltraumen in der Klinik in Beziehung zu setzen, und daraus prognostische Schlüsse zu ziehen. Die Bestimmung der energiereichen Metabolite und Glykolyseparameter im primär nicht geschädigtem Gewebe sollte eine Korrelation zwischen dem Ausmaß der Störung des

zerebralen Blutflusses (CBF) infolge der Hirndrucksteigerung, dem EEG und u.U. sogar der Freisetzung von freien Fettsäuren, insbesondere von Arachidonsäure, ermöglichen. Dies waren weitere Aspekte der vorliegenden Arbeit.

B. MATERIAL UND METHODIK

1. Versuchstiere

Als Versuchstiere wurden insgesamt 58 Bastardkatzen beiderlei Geschlechts mit einem Gewicht zwischen 2 bis 3,5 kg verwendet.

2. Versuchsanordnung

a) Narkose:

Die Katzen waren vor Versuchsbeginn 12 Stunden nüchtern, Wasser stand ihnen jedoch ad libitum zur Verfügung. 15 Minuten vor Narkoseeinleitung applizierten wir 0,5 mg Atropin pro kg Körpergewicht intraglutäal. Die Narkoseeinleitung erfolgte intravenös mit einem Gemisch aus Xylazine (Rompun, Fa. Bayer, Leverkusen) und Ketamine (Ketanest Fa. Parke-Davis, München) in einer Dosierung von 2 mg/kg Xylazine und 10 mg/kg Ketamine. Anschließend erfolgte Muskelrelaxation mit Suxamethonium (Lysthenon, Fa. Hormonchemie, München) 10 mg/kg intramuskulär. Daraufhin intubierten wir die Tiere mit einem 12 Charriere Kindertubus.

Zur maschinellen Beatmung mit ca. 80 ml/kg min eines Raumluft-Sauerstoffgemisches benutzten wir eine Starling-Kleintieratempumpe (Fa. B. Braun, Melsungen.) Die Sauerstoffzugabe betrug 1,5 l/min. Kontinuierliche Messungen des endexpiratorischen CO_2 - Gehaltes (Infrarotabsorptionsspektrometer Ultramat M, Fa. Siemens, München), sowie wiederholte Blutgasanalysen (Combi-Analysator MT33, Fa. Eschweiler, Kiel) halfen bei der Kontrolle der Beatmungsvolumina und -frequenz. Zur Aufrechterhaltung der Narkose wurden kleine Dosen eines Xylazine-Ketamine Gemisches (s.o.) in regelmäßigen Abständen nachinjiziert. Die Muskelrelaxation wurde mit Pancuroniumbromid, 0,2 mg/kg (Pancuronium Organon, Fa. Organon Technika, Oberschleißheim) i.v. fortgeführt. Bei Bedarf erfolgte Volumenersatz mit einer 10%igen Dextran-Lösung (Rheomakrodex, Fa. Knoll AG, Ludwigshafen) und einer Elektrolytlösung (Tutofusin, Fa. Pfrimmer & Co Pharma Werke, Erlangen) unter Hämatokritkontrolle.

b) Vorbereitung der Tiere:

Die *Zisterna magna* wurde mit einer Venenpunktionskanüle (Größe 1) zur Gewinnung von Liquor punktiert. Beide *Arteriae femorales* und eine *Vena femoralis* wurden mit Polyäthylenkathetern (Cavafix MT, Durchmesser 1-1,2 mm, Fa. B. Braun, Melsungen) kanüliert. Der venöse Zugang diente der Applikation von Medikamenten und Infusionslösungen. Über den linken arteriellen Katheter erfolgte die kontinuierliche Messung des arteriellen Blutdruckes mit einem Statham-Element (PD23 ID, Gould Inc. Company, Puerto Rico). Der rechte arterielle Katheter diente der Entnahme von Blutproben zur Blutgasanalyse.

Danach wurde die Freilegung der Schädelkalotte durch Spaltung der Haut in der Medianlinie und Präparation der *Mm. temporales* in Angriff genommen. Der Ort zur Punktion des rechten Seitenventrikels wurde nach REINOSO-SUAREZ (1961) und LEVINGER und EDERY (1968) markiert. Seine Koordinaten waren: 4,5 mm dorsal der Koronarlinie 3 mm paramedian. Die Durchbohrung der Schädelkalotte erfolgte mit einer Venenpunktionskanüle Größe 1 (Außendurchmesser 0,9 mm). In das Bohrloch wurde eine eigens dafür gefertigte Kanüle 13 mm senkrecht in den Ventrikel eingeführt. Es wurde hierfür der Mandrin eines Abocath, Größe 16, Außendurchmesser 1mm, Länge ca. 25 mm verwendet. Der Mandrin war distal stumpf gefeilt und 2 mm vom Ende mit einer seitlichen Bohrung versehen worden. In dieser Kanüle steckte ein Mandrin eines Abocath Größe 20. Der Mandrin war am distalen Ende rund gefeilt und schloß mit der Kanülenspitze bündig. Die Ventrikelkanüle wurde anschließend mit einem kaltpolymerisierenden Kunststoff (Paladur, Fa. Kulzer, Bad Homburg) auf der Kalotte fixiert.

Die kontinuierliche Messung des intrakraniellen Druckes erfolgte mit einem zweiten Statham-Element (s.o.), das über einen rigiden Kunststoffkatheter mit der Kanüle verbunden war. Der arterielle Blutdruck und der intrakranielle Druck wurden mit einem Zweikanalschreiber (Kompensograph X-T, Fa. Siemens München) aufgezeichnet. Abbildung 1 zeigt schematisch ein für den Versuch vorbereitetes Tier.

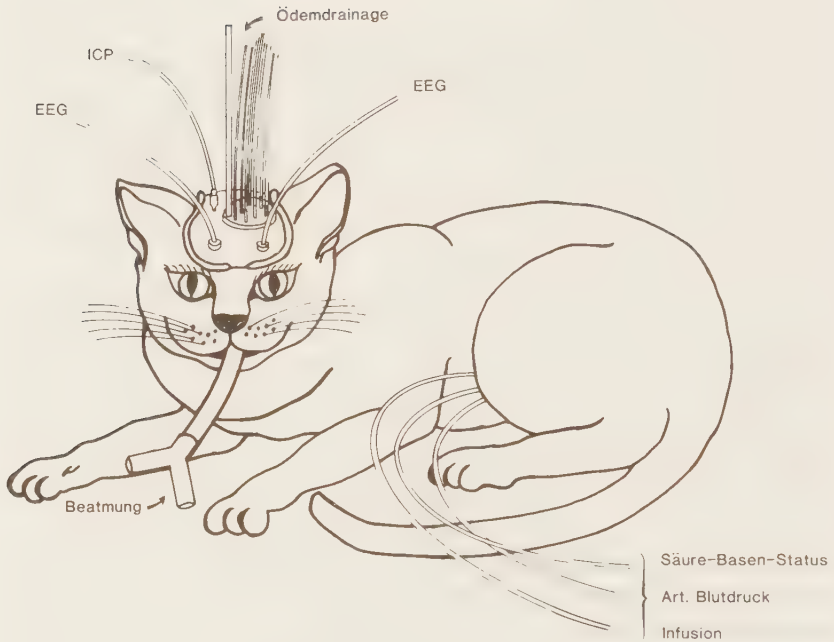


Abbildung 1:

Schematische Darstellung eines präparierten Versuchstieres. Beide Femoralarterien und eine Femoralvene wurden kanüliert. An der freipräparierten Schädelkalotte erkennt man das implantierte Drainageset zur Gewinnung der Ödemflüssigkeit, den Katheter für die intrakranielle Druckmessung (ICP) und zwei der EEG-Elektroden. Zusätzlich ist der Beatmungstubus zu sehen.

c) Fokale Kälteläsion der Hirnrinde:

Über eine osteoklastische Trepanation von ca. 18 mm Durchmesser, links parietal-occipital wurde die Kalotte mit einer Dentalbohrmaschine (Fa. KaVo, Elektrotechnisches Werk, Leutkirch) und einem Rosenbohrer, Durchmesser 1mm (Fa. Brassler, Regensburg) eröffnet. Nach Blutstillung wurde ein mit einer Aceton-Trockeneis-Mischung gefüllter Kühlzylinder 5 Minuten auf die Dura aufgesetzt zur standardisierten Vereisung eines umschriebenen Hirnrindenbezirkes (Clasen et al., 1953; Klatzo et al., 1958). Die an der Duraoberfläche damit induzierte Temperatur lag nach eigenen Messungen bei -68° Celsius.

Zum Traumazeitpunkt wurden EVANS BLUE 2% ($C_{34}H_{24}N_6Na_4O_{14}S_4$; Art. Nr.: 3169, Fa. Merck, Darmstadt) in einer Dosierung von 1 ml/kg Körpergewicht sowie 1,5 ml/kg KG 131 Jod-markiertes humanes Gammaglobulin mit einer Aktivität von 1 bis 2 μ Ci nach FRANKS, et al., (1962) zur quantitativen Bestimmung der Plasmaproteinaufnahme des Hirngewebes injiziert.

Die Versuchstiere der Gruppe 2 erhielten kein 131 J IgG. Genaue Charakterisierung der Versuchsgruppen siehe: Versuchsverlauf.

d) Ableitung des Elektrokortikogramms:

Vier Silberelektroden wurden in symmetrisch frontal und occipital angelegten Bohrlöchern mit Cyanoacrylat (Sekundenkleber, Fa. Renfert, Singen) an die Kalotte fixiert. Ihre Elektrodenspitzen lagen der Dura Mater auf. Um den Kontakt der Elektroden für die Ableitung zu gewährleisten, wurden vor ihrem Einsetzen mit physiologischer Kochsalzlösung getränkte Watte in den Bohrlöchern versenkt. Die EEG-Aufzeichnung geschah mit einem 8-Kanal EEG Gerät (Mingograph, Fa. Siemens, München). Die Zeitkonstante betrug 0,3 (Untere Grenzfrequenz $f_{gr} = 0,5$ sec), die Frequenzblende hatte den Filterwert 30. Bei einer 2. Versuchsserie (siehe unten) erfolgte eine digitale Abspeicherung der EEG-Signale auf 80 Mega-Byte-Platte durch einen PDP 11/34 Computer (Fa. Digital Equipment, München). Die dazugehörige Software "KODIAN" wurde von Fa. F.X. Mayer, München, für Prof. J. Martinus, seinerzeit Max Planck Institut für Psychiatrie, München, hergestellt.

e) Drainageset zur Gewinnung der Ödemflüssigkeit:

Der Kopf des Versuchstieres wurde in einer stereotaktischen Halterung (Stereotactic Head Holder, Fa. Kopf Instruments, Tujunga, Ca., USA) fixiert. Danach wurde bei Versuchsgruppe 1 (entfiel bei Gruppe 2 wegen der EEG-Ableitung) ein Kanülenset transdural durch das vorher präparierte Areal mit Kälteläsion in die subfokale weiße Substanz stereotaktisch implantiert. Dort verblieb es während der gesamten Versuchsdauer. Abbildung 2 zeigt eine Schemazeichnung des Drainagesets.

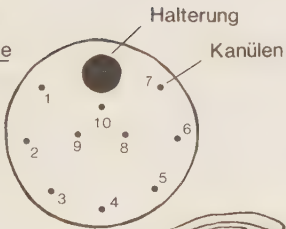
Das Set besteht aus einer Kunststoffplatte von 16 mm Durchmesser, in die zehn Funktionskanülen (Größe 17, Außendurchmesser 0,5 mm, Innendurchmesser 0,25 mm) eingelassen sind. Sie ragen zwischen 4 bis 13 mm aus der Platte hervor. Dadurch werden nach Einbringen des Sets in das ödematöse Hirngewebe verschiedene Etagen drainiert. In jeder Kanüle steckt ein feiner Nylondocht (Fa. Enkaglanzstoff, Wuppertal), um die Verlegung des Kanülenlumens zu verhindern. Dem distalen Ende der Kanülen werden mit Benzin gefüllte Kunststoffkatheter aufgesteckt. Das periphere Katheterende ist mit einem Stahlstift verschlossen. Die Stifte wurden nach Implantation des Sets in das Gehirn entfernt. Die Benzinfüllung diente als luftdichter Abschluß der drainierten Ödemflüssigkeit.

Die Ödemflüssigkeit wurde in den Kunststoffkathetern gesammelt. Beimengung von Blut oder Gewebe wurde leicht erkannt. Derartige Proben wurden verworfen. Eine Flüssigkeitssäule von 10 cm im Katheter entsprach 4-5 µl.

Drainageset (Go, et al. 1976)

Aufsicht auf

die Halteplatte



Seitenansicht

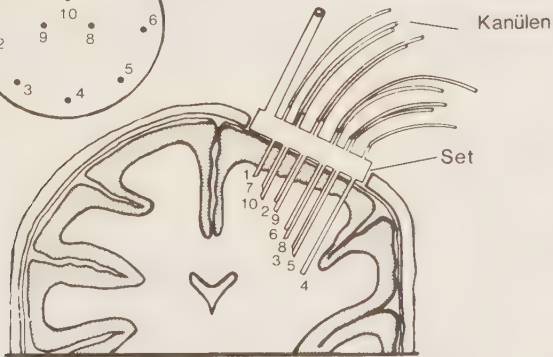


Abbildung 2:

Schematische Darstellung des Drainagesets nach intrazerebraler Implantation in das subfokale Hirngewebe. Links oben ist eine Aufsicht wiedergegeben. Durch die unterschiedliche Länge der Kanüle werden Hirngewebsareale in verschiedenen Ebenen drainiert (aus: Maier-Hauff, 1984).

3. Versuchsverlauf:

Abbildung 3 zeigt die schematische Darstellung eines Versuchsverlaufes in beiden Gruppen. Die Narkoseeinleitung und Vorbereitung waren jeweils identisch.

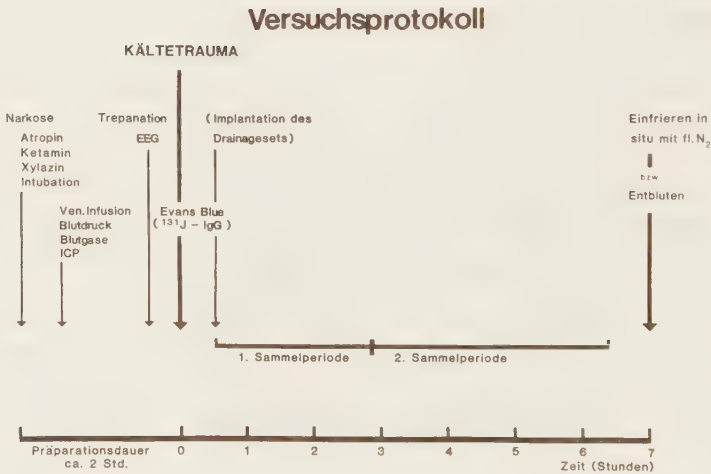


Abbildung 3:

Schematische Darstellung des Versuchsverlaufs. Die Präparation des Versuchstieres bis zur Induktion der Läsion beanspruchte etwa 2 Stunden. Als erste Sammelperiode ist ein Zeitraum von 140 Minuten nach Kältetrauma, als zweite Sammelperiode der anschließende Zeitraum bis zum Versuchsende gekennzeichnet. Die gewonnene Ödemflüssigkeit wurde dieser Sammelperiode zugeordnet. In Versuchsgruppe 2 wurde auf die Implantation des Drainagesets, sowie auf die Injektion des ¹³¹J-IgG verzichtet. Bei Versuchsende wurden die Tiere dieser Gruppe entblutet (modifiziert nach: Maier-Hauff, 1984).

a) Gruppe 1

Die Versuchsdauer betrug von der Induktion des Kältetraumas an gerechnet 3 - 5 oder 7 Stunden. Mit Induktion des Traumas wurden ¹³¹J-IgG und EVANS BLUE injiziert, danach das Drainageset eingefahren. Die EEG-Aufzeichnung erfolgte stündlich. Am Versuchsende wurde die Kalotte großzügig trepaniert zur Freilegung beider Großhirnhemisphären unter Erhaltung der Dura. Die abpräparierte Kopfhaut wurde seitlich mit 4 Tuchklemmen gefaßt und nach oben gezogen. Es bildete sich ein Trichter, dessen Boden das Gehirn bildete. Am Ende des Versuchs wurde durch Auffüllen des Hauttrichters mit flüssigem Stickstoff für ca. 15-20 Minuten das Gehirn in situ fixiert. Anschließend wurde unter weiterer Kühlung mit flüssigem Stickstoff das Gehirn aus der Kalotte herausgesägt bzw. -gemeißelt. Nach Aufteilung des Gehirns in beide Hemisphären wurde das Gewebe bei -70 ° C bis zur Weiterverarbeitung aufbewahrt.

b) Gruppe 2

Die Versuchsdauer betrug immer 7 Stunden. Zum Zeitpunkt des Traumas erhielten die Versuchstiere EVANS BLUE, jedoch kein radioaktiv markiertes IgG. Auf das Einbringen des Drainagesets wurde verzichtet. Die EEG-Registrierung und digitale Abspeicherung erfolgte stündlich über eine Periode von jeweils 61,44 Sekunden. Bei einigen Tieren wurden auch vor der Applikation des Kältetraumas Hirnstromableitungen geschrieben und gespeichert. Gegen Versuchsende wurde eine ungefähr 10-minütige EEG-Aufzeichnung vorgenommen. Sie begann mit einer zweiminütigen Kontrollphase, an die sich ohne Unterbrechung der Ableitung die Entblutung des Tieres anschloß. Nach Beendigung der Entblutung mit erfolgreichem Kreislaufstillstand wurde das Gehirn entnommen und das Frisch- sowie Trockengewicht beider Hemisphären - nach Trocknung gravimetrisch - bestimmt.

4. Untersuchungsmaterial

a) Materialgewinnung

Die Ödemflüssigkeit wurde mit Hilfe des oben beschriebenen Kanülensets in Kathetern gesammelt. Die Gehirne wurden, in situ gekühlt, anschließend präpariert. Die Entnahme von Blutproben (vor Trauma und gegen Versuchsende) erfolgte aus dem rechten arteriellen Femoraliskatheter. Plasmaproben davon wurden aufbewahrt. Vor Trepanationsbeginn entnahmen wir 0,2 - 0,5 ml Liquor als Referenzmaterial für die Fettsäure-Konzentrationen in der Ödemflüssigkeit. Alle Proben wurden bis zur Verarbeitung bei -70°C aufbewahrt. EEG: Die Aufzeichnungen (Papier) wurden auf Störquellen (50 Hz Netzspannung, EKG) geprüft und zur Festlegung des Eintritts einer zerebralen Ischämie (Nulllinie) herangezogen. Die digital gespeicherten Daten wurden nach Frequenz und Amplitude für die Powerspektrographie ausgewertet.

b) Materialverarbeitung

Wie aus den beiden Abbildungen 4 und 5 hervorgeht, lassen sich nach Vereisung der Hirnrinde drei verschiedene Areale abgrenzen:

I. Fokusgewebe erkennbar an der schmutzig grau-braunen Farbe des nekrotischen Gewebes,

II. Perifokales Ödemgewebe, das durch i.v. Injektion von EVANS BLUE hellblau anfärbbar ist, und

III. Kontrollgewebe, das aus der nicht traumatisierten, rechten Hirnhemisphäre gewonnen wurde.

Die Auftrennung der in flüssigem Stickstoff tiefgefrorenen Gewebsareale erfolgte mit einem Dentalbohrer (s.o.). Zunächst wurden Fokus- und Ödemgewebe mit Trennscheiben (Fa. Brasser, Regensburg) voneinander separiert, anschließend erfolgte die Entfernung von Blutgefäßen mit Hilfe von Rosenbohrern (s.o.) verschiedener Stärke. Der Trennungs- und Reinigungsvorgang fand statt unter ständiger Kühlung mit Stickstoff. Aus jeder Probe wurden ungefähr 40 bis 60 mg Gewebe zur Bestimmung der Gesamtproteinaufnahme in das Gehirn in einen Meßplatz zur Be-

stimmung der ¹³¹J-IgG-Radioaktivität eingebracht. Der Rest von ungefähr 0,7 g wurde im Mörser pulverisiert und in HCL-Trispuffer homogenisiert.



Abbildung 4:

Paramedianschnitt durch ein in flüssigem Stickstoff gefrorenes Katzengehirn mit fokaler Vereisung der Hirnrinde. Der Nekrosefokus stellt sich keilförmig schmutzig-grau dar. Das perifokale Ödemgewebe ist durch i.v. EVANS BLUE hellblau angefärbt. Das unversehrte Marklager stellt sich weiß dar. Es handelt sich um einen Versuch ohne zusätzliche zerebrale Ischämie. Eine Herniation im Tentoriumsschlitz ist nicht aufgetreten.

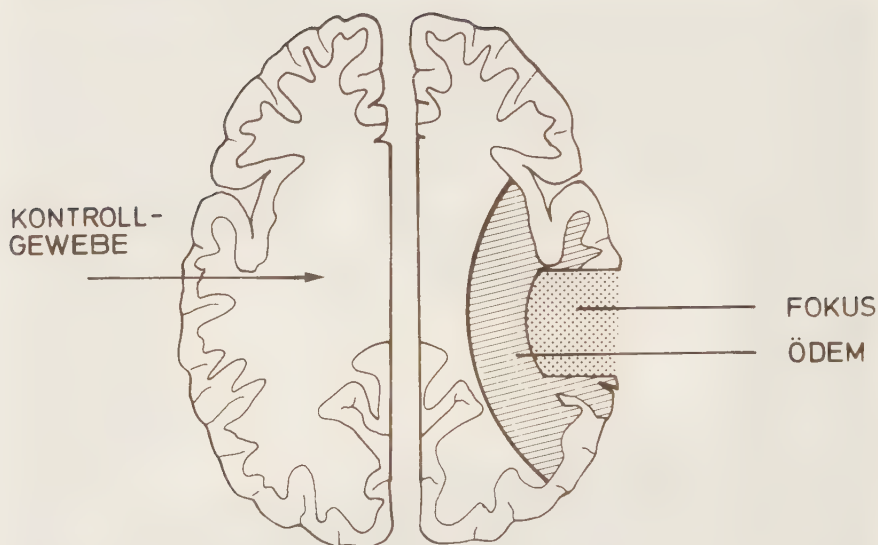


Abbildung 5:

Schematische Darstellung der für die Untersuchungen aufgetrennten Hirngewebsareale. Gewebe für die Untersuchungen der labilen Metabolite des Energiestoffwechsels und der Glykolyse wurde immer aus der kontralateralen Kontrollhemisphäre entnommen (nach: Maier-Hauff, 1984).

5. Analytische Methoden

a) Freie Fettsäuren

Das untersuchte Material war die von den Versuchstieren durch interstitielle Gewebsdrainage (s.o.) gewonnene Ödemflüssigkeit. Zum Vergleich wurden die freien Fettsäuren in Liquor und Plasma untersucht.

Freie Fettsäuren wurden in folgende Proben gemessen:

1. Liquor (Kontrolle: gewonnen vor Trauma)
2. Plasma 1 (Kontrolle: gewonnen vor Trauma)
3. Plasma 2 (kurz vor Versuchsende gewonnen)
4. Interstitielle Ödemflüssigkeit: Die erste Sammelperiode dauerte bis zu 140 min nach Induktion des Traumas.
5. Interstitielle Ödemflüssigkeit: Die zweite Sammelperiode schloß sich der ersten Periode an und dauerte bis Versuchsende.

Analytik der freien Fettsäuren

Wegen der geringen Volumina der drainierten Ödemflüssigkeit war die Entwicklung einer Mikromethode erforderlich. Vorversuche mit Liquor, Plasma und Wasser ergaben, daß es am günstigsten war, die Proben gegen eine Referenzlösung aus 5 % Albumin in 0.9 %iger NaCl zu messen, der freie Fettsäuren von 0,05 bis 0,20 µg/ml zugesetzt waren. In diesem Bereich lagen die Konzentrationen, die in den Proben erwartet werden konnten.

Der Albumin-Fettsäurestandard wurde wie folgt hergestellt. 500 mg Rinderalbumin "Purissimum" (Serum Albumin vom Rind, Fa. Behring, Marburg) wurde in 10 ml NaCl (0,9%) gelöst. Davon wurden 9 ml mit 1 ml des jeweiligen, in Methanol gelösten Fettsäurestandards gemischt. Die Fettsäurestandards C15:0, C16:0, C16:1, C18:0, C18:1, C18:2, C18:3, C20:4, hatten einen Reinheitsgrad von 90-99,8 %, (Fa. Serva Feinbiochemika, Heidelberg) Bei der Zugabe der Fettsäurelösung kam es zu einer starken Eintrübung des Gemisches. Deshalb wurde die Probe geschüttelt, bis die Lösung wieder klar war. Die Ödemflüssigkeit wurde mit einer 10 µl Hamiltonspritze (Fa. Hamilton AG, Bonaduz, Schweiz) quantitativ aus den Drainageschläuchen

entnommen. Die Ödemflüssigkeit war an der charakteristischen Blaufärbung (s.o.) zu erkennen. Enthielten Katheter Blut oder Hirngewebe, das sich farblich von der Ödemflüssigkeit unterschied, wurde das Material verworfen.

Dem Meßgut wurde als interner Standard eine bekannte Menge Pentadekansäure (C15:0) in einer Konzentration von 0,1 mg in 1 ml Methanol zugesetzt. Pentadekansäure eignet sich besonders als interner Standard, weil sie ähnliche Retentionszeiten im Gaschromatogramm hat, jedoch im Untersuchungsmaterial nur in Spuren vorhanden ist. Durch den internen Standard wurden mögliche Verluste durch die Aufbereitung der Proben quantifiziert.

Zur Verbesserung der Präzision wurde ein 10-fach Ansatz der Fettsäurestandards (s.o.) hergestellt. Die Fettsäuren wurden in einer Konzentration von 1 mg/ml in Methanol angesetzt und ebenso wie die Proben nach DOLE und MEINERTZ (1960) bzw. FOLCH et al., (1957) extrahiert (s.u.). Die 10-fach-Standardproben wurden ebenso gaschromatographisch analysiert und mit einem Programm ("Methode 40") durch ein EDV-System (Typ 620 I, Fa. Varian, Düsseldorf) ausgewertet. Es wurden Mittelwert, Standardabweichung, Varianz und Variationskoeffizient der Retentionszeiten und die Peakhöhen im Gaschromatographen berechnet. Die Peaks der freien Fettsäuren wurden im Chromatogramm identifiziert, die Mittelwerte der Retentionszeiten, sowie die Wiederfindungsrate (Recovery) des C15:0 Pentadekansäure-Standards bestimmt. Die erhaltenen Daten wurden mit dem Rechenprogramm "Methode 41" analysiert. Aus diesen Analysen identifiziert das System die Fettsäuren und errechnet die korrigierten Fettsäurekonzentrationen in µg/ml. Eine Absicherung der Ergebnisse erfolgte durch Massenspektrometrie.

Extraktion der freien Fettsäuren

Das Probegut (Fettsäurestandard, Liquor, Plasma, Ödemflüssigkeit) wurde mit 50 µl EVANS BLUE 2 % (s.o.) in 50 ml physiologischer Kochsalzlösung sowie mit Pentadekansäure (als interner Standard) in Methanol und Wasser vermischt. Das Gemisch wurde geschüttelt und anschließend mit 100 µl n-Heptan (C_7H_{16}) versetzt. Dieser Ansatz wurde 5 Minuten geschüttelt, stehen gelassen und 3 Minuten bei 3000 U/min zentrifugiert zur Trennung der organischen und hydrophilen Pha-

sen. Die organische Phase wurde mit einer Oxfordpipette (Fa. Sherwood Medical, Steinbach) aspiriert und in ein mit Methanol vorgereinigtes Spitzglas gegeben. Die verbleibende wässrige Phase wurde mit 100 µl n-Heptan nachgewaschen, um noch verbleibende Fettsäuren zu extrahieren. Anschließend erfolgte die Abdampfung des organischen Lösungsmittels unter Stickstoff. Die gereinigte Probe wurde in 50 µl Methanol mit 100 µl Diazomethan (CH_2N_2) zur Derivatisierung der Fettsäuren versetzt, 15 Minuten stehen gelassen und nochmals unter Stickstoff vom Lösungsmittel befreit. Danach wurde 50 µl Essigester zugesetzt. 2 µl der fertigen Lösung wurden in den Gaschromatographen (Typ GC F22, Fa. Perkin Elmer, Norwalk, USA) injiziert. Die Computerauswertung geschah wie im Standardansatz. Vom Probengut (s.o.) wurden 5-30 µl eingesetzt, vom Standard immer 20 µl. Es wurden keine Kunststoffgefäße, sondern nur vorgereinigte Glasware verwendet. Zum Abdampfen in Stickstoff wurden Teflonschläuche benutzt. Aus Kunststoffgefäßen oder Gummi-Kathetern können während der Probenaufbereitung Weichmacher freigesetzt werden, die im Chromatogramm im Bereich von Palmitin- oder Stearinsäure (C16:0, C18:0) auftauchen. Die Untersuchungen erfolgten im Institut für Klinische Chemie der Ludwig-Maximilians-Universität München, Klinikum Großhadern. Dort wurden auch die Rechenprogramme für die Auswertung der gaschromatographischen Ergebnisse durch Dr. C. Guggenbichler und Dr. K. Jacob erarbeitet.

b) Metabolite des Energiestoffwechsels

Die durch flüssigen Stickstoff tiefgefrorenen Hirnproben wurden bis zur Aufarbeitung für die Messung bei -60 bis -80°C aufbewahrt. Für die Herstellung eines Extraktes wurden sie in einem vorgekühltem Porzellanmörser unter ständiger Kühlung mit flüssigem Stickstoff pulverisiert, anschließend mit 6 %iger Perchlorsäure enteiweißt und 10 Minuten bei -10°C und 4-5000 U/min zentrifugiert. Der Überstand wurde mit K_2CO_3 neutralisiert. Nach erneuter Zentrifugation wurden die Metabolite aus dem Überstand mit enzymatisch-optischen Tests bestimmt unter Verwendung biochemischer Reagenzien der Fa. Boehringer, Mannheim (PhotometerEppendorf: Fa. Nethler u. Hinz, Hamburg). Adenosintriphosphat (ATP) und Creatinphosphat (CP) wurden nach LAMPRECHT und TRAUTSCHOLD (1970) bzw. LAMPRECHT, et al., (1970) Adenosindiphosphat (ADP) und Adenosinmonophosphat

(AMP) nach JAWOREK, et al., (1970), Laktat nach HOHORST (1970) und Pyruvat nach CZOCK und LAMPRECHT (1970) gemessen. Der Laktat-Pyruvat-Quotient wurde aus den Laktat- und Pyruvatkonzentrationen rechnerisch ermittelt, das Energy-charge-potential (ECP) nach ATKINSON (1968).

$$\text{ECP} = \frac{(\text{ATP}) + 0,5 (\text{ADP})}{(\text{ATP}) + (\text{ADP}) + (\text{AMP})}$$

c) EEG

Die Ableitung des EEG erfolgte von der Hirnoberfläche bei intakter dura mater. Damit handelt es sich eigentlich um ein Elektrokortikogramm im engeren Sinne. Zur Ableitung wurden in Bohrlöchern der Kalotte fixierte Silberelektroden verwendet.

Abbildung 6 erläutert die Anordnung der Ableitungen. Links ist die Position der Elektroden zu erkennen. Es wurde bipolar zwischen zwei Elektroden abgeleitet. Die Dokumentation des analogen EEG erfolgte durch Papierregistrierung mit einem 8-Kanal-Schreiber. Zusätzlich wurden mit Hilfe eines Rechensystems (s.o.) kurze EEG-Epochen (30-60 sec) digitalisiert und gespeichert.

Mit den stündlich gespeicherten EEG-Daten wurde "off-line" eine Fast-Fourier-Transformation nach ROTHMAN (1968) durchgeführt. Zwei Kanäle wurden synchron verrechnet. Eine Epochenlänge betrug 2,56 sec. In einem Abtastintervall von 10 Millisekunden wurden die Daten mit einer Frequenz von 100 Hz digitalisiert. Die Fast-Fourier-Transformation erzeugte für jedes Ableitungsintervall ein 256 Punkte-Spektrum zwischen 0 und 30 Hz bei einer Auflösung von 0,117 Hz pro Punkt. Die Fast-Fourier-Transformation ist die mathematische Zerlegung einer beliebigen aperiodischen oder transienten Welle (z.B. die Schwingung a auf Abbildung 7) in Sinusschwingungen unterschiedlicher Frequenz und Amplitude. Die erneute Summation dieser Vielzahl von Sinusschwingungen ergibt das ursprüngliche aperiodische Signal (Abbildung 7).

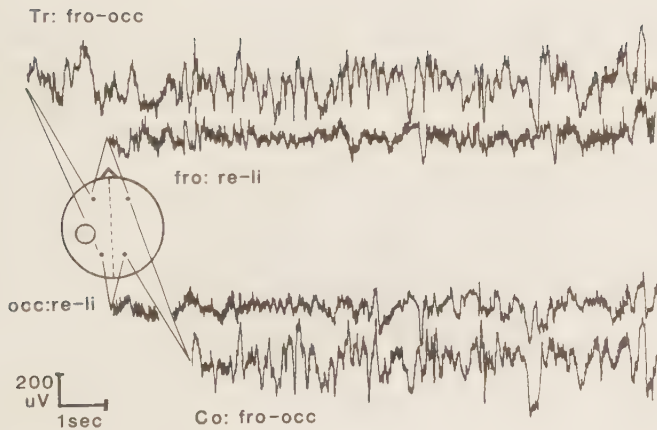


Abbildung 6:

EEG-Ableitungsschema. Links ist die Anordnung der EEG-Elektroden sowie das Areal der Läsion dargestellt.

Es bedeuten:

Tr: fro-occ: Biparietale Ableitung von der traumatisierten Hemisphäre.

fro: re-li: Bifrontale Ableitung

occ: re-li: Bioccipitale Ableitung

Co: fro-occ: Biparietale Ableitung von der kontrolateralen, nicht traumatisierten Hemisphäre

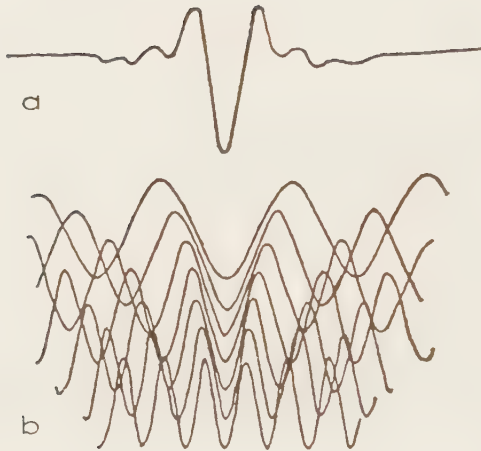


Abbildung 7:

Graphik zum Prinzip der Fast-Fourier-Transformation. Das aperiodische Signal a wird in eine Vielzahl von Sinusschwingungen (periodisch) unterschiedlicher Frequenzen und Amplituden zerlegt. Die Summation der Schwingungen b ergibt das Signal a (nach: Cooper et al., 1980).

Es ist möglich in einem Koordinatensystem, bei dem auf der Abszisse die Frequenz und auf der Ordinate die Amplitude aufgetragen wird, das Ergebnis der Transformation eines Signals graphisch darzustellen. Eine auf diese Weise gewonnene Darstellung nennt man Powerspektrum (Abbildung 8). Zur Quantifizierung kann man auch die Power der verschiedenen Frequenzen in $\mu V^2 / Hz$ als numerischen Wert ermitteln. Dazu wurden die Frequenzen von 0 bis 30 Hz in 20 Frequenz-Teilbänder von je 1,5 Hz zerlegt. Hierbei wird die Power ($\mu V^2 / Hz$) der 1,5 Hz Bänder einer Epoche und der Mittelwert einer Ableitungsperiode (i.e) (24 Epochen = 61,44 sec) ermittelt.

Zur statistischen Auswertung wurden in Anlehnung an WEST et al., (1982) 7 Bänder herausgegriffen:

Delta: 1,5 - 3 Hz.

Theta: 4,5 - 6 Hz.

Alpha₁ : 9 - 10,5 Hz.

Alpha₂ : 12 - 13,5 Hz.

Beta₁ : 15 - 16,5 Hz.

Beta₂ : 21 - 22,5 Hz.

Beta₃ : 28,5 - 30 Hz.

Mit den Werten dieser "klassischen" EEG-Frequenzen wurden die statistischen Berechnungen durchgeführt.

KAN: 1 VERSUCH: 3 EPOCHE: 1 LÄNGE: 2,56 SEK.



KAN: 2



Versuch: 3 Kanal: 1 von 0,00 bis 10,24 Sek.

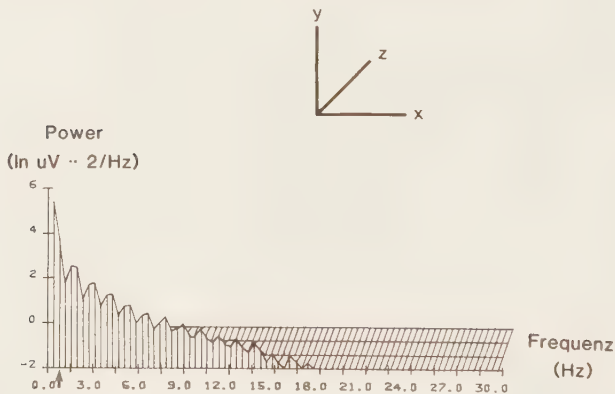


Abbildung 8:

Bildschirmdarstellung eines Eichimpulses (on-off) mit superponierter Sinusschwingung im Kanal 1 und 2 von etwa 0,6 Hz (oben) sowie das daraus ermittelte Powerspektrum in einem Frequenzbereich von 0 bis 30 Hz (unten). Die Frequenz der dominanten Schwingungen von ca. 0,6 Hz erreicht, deshalb in diesem Bereich den höchsten Wert im Powerspektrum von ca. $5,5 \ln \mu V^2 / \text{Hz}$ (Pfeil). Die im Eichimpuls darüber hinaus enthaltenen Sinuskomponenten haben einen zunehmend geringeren Power-Wert mit ansteigender Frequenz. Sinusschwingungen $> 19 \text{ Hz}$ waren im Eichimpuls offensichtlich nicht mehr enthalten. Die Darstellung der Powerspektren erlaubt ebenso eine zeitliche Zuordnung durch die Z-Achse, wobei der Ausdruck eines Profils von 0 bis 30 Hz einer 2,56 sec.-Epoche entspricht. Da der Eichimpuls in dieser Periode bereits beendet war, findet sich kein Spektrum in der zweiten bis vierten Epoche (unten).

6. Statistische Methoden

Alle Stichproben wurden auf Normalverteilung nach DAVID et al., (1954) überprüft. Der Vergleich zweier unabhängiger Stichproben wurde mit dem t-Test nach STUDENT (Sachs, 1983) zweier abhängiger Stichproben mit dem t-Test für paarige Stichproben durchgeführt. Lag keine Normalverteilung vor, wurde der Vergleich unabhängiger Stichproben mit dem U-Test von WILCOXON, MANN und WITHNEY (Sachs, 1983) vorgenommen; der Vergleich abhängiger Stichproben wurde mit dem WILCOXON-Test für Paardifferenzen (Sachs, 1983) angestellt. Lag der Verdacht auf das Vorliegen eines Ausreißerwertes vor, so kam der Test nach DIXON (Sachs, 1983) zur Anwendung. Die Analyse der gegenseitigen Abhängigkeit zweier Parameter erfolgte durch Berechnung von Regressionsfunktionen und der Signifikanz des Korrelationskoeffizienten. Mittelwerte $\bar{x}$ und mittlere Fehler $s_{\bar{x}}$ sind in Tabellen und Abbildungen einheitlich gekennzeichnet.

C. ERGEBNISSE

I. Labile Metabolite, Glykolyse, intrakranieller Druck und mittlerer arterieller Blutdruck

1. Intrakranieller Druck und zerebraler Perfusionsdruck

In den Versuchen entwickelten sich spontan zwei unterschiedliche Verläufe. Bei circa 50 % der Tiere der Versuchsgruppe 1 stieg der intrakranielle Druck nach dem Trauma bei annähernd konstantem Blutdruck progredient an. Nach 2 1/2 Stunden traten intrakranielle Druckwellen auf, die sich im weiteren Verlauf stetig verstärkten. Diese Druckanstiege sind aus klinischen Beobachtungen schon lange bekannt. Es handelt sich um sogenannte Plateauwellen (Lundberg, 1961;1965). Abbildung 9 zeigt experimentelle Beispiele für derartige Plateauwellen des intrakraniellen Druckes. Plateauwellen sind bedrohlich, weil ihnen oft eine Einklemmung vitaler Hirngewebsareale folgt.

Aus dem in Abbildung 9 gezeigten Kurvenverlauf geht hervor, daß Dauer und Amplitude der Druckwellen kontinuierlich zunahmen, bis der intrakranielle Druck die Höhe des Blutdruckes erreichte. In den Abbildungen 10 und 11 sind die Verläufe von intrakranielltem Druck, arteriellem Blutdruck und des aus diesen Größen errechneten zerebralen Perfusionsdrucks (arterieller Blutdruck minus intrakranielltem Druck) wiedergegeben. Bei den in Abbildung 10 dargestellten Kurven steigt der intrakranielle Druck kontinuierlich an. Der zerebrale Perfusionsdruck fällt deshalb stetig ab. Nach ca. 300 Minuten wurde mit 40 mmHg ein für die Hirndurchblutung kritischer Wert erreicht. Nach 360 Minuten mußte mit Stillstand des zerebralen Kreislaufs gerechnet werden, weil der zerebrale Perfusionsdruck auf 0 mmHg abfiel. In Abbildung 11 sind die Verläufe von mittlerem arteriellem Blutdruck, intrakranielltem Druck und zerebralem Perfusionsdruck der Versuchsgruppe von Tieren aufgetragen, deren intrakranieller Druck nur bis maximal 50 mmHg anstieg. Der mittlere arterielle Blutdruck blieb konstant, der zerebrale Perfusionsdruck fiel nicht unter 60 mmHg ab. Es wurde nicht versucht, die hier erläuterten Versuchsverläufe therapeutisch zu beeinflussen. Ursprünglich sollten Versuche mit ischämischem Verlauf für die Auswertung der Ergebnisse un-

berücksichtigt bleiben. Wegen der großen Häufigkeit (ca.50 %) ihres Auftretens und nicht zuletzt wegen ihrer klinischen Bedeutung haben wir uns jedoch entschlossen, die Wirkung der zerebralen Ischämie in die experimentellen Fragestellungen einzubeziehen. Um Versuche mit Auftreten einer zerebralen Ischämie von den Versuchen mit erhaltener Hirndurchblutung abzugrenzen, wurden Kriterien festgelegt, die eine klare Differenzierung beider Versuchsverläufe erlaubten.

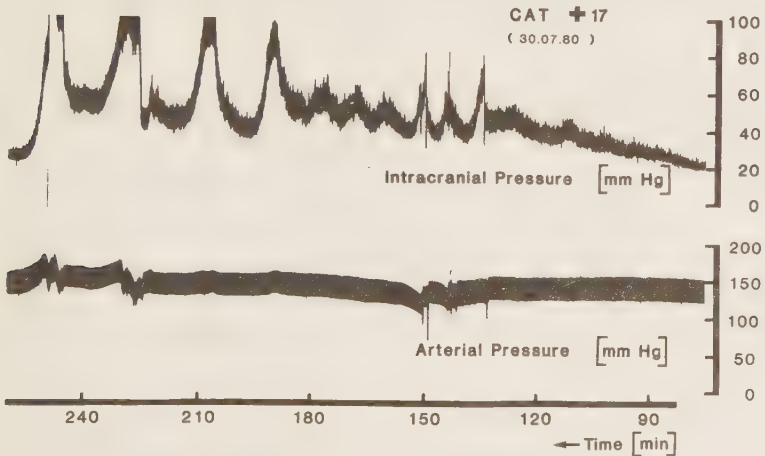


Abbildung 9:

Verlauf von arteriellem Blutdruck und intrakraniellern Druck eines Versuchstieres (Nr. 17) mit sogenanntem "ischämischen" Verlauf. Die Druckkurven sind von rechts nach links zu lesen. Ca. 130 Minuten nach dem Trauma wird das Auftreten von Plateauwellen manifest, das sich durch 3 Druckspitzen ankündigt. Nach 180 - 190 Minuten erreichen die Spitzen der Plateauwellen den Bereich des arteriellen Blutdruckes. Die Plateauwellen nehmen offensichtlich im Verlauf an Intensität zu. Die Zeitangaben an der Abszisse beziehen sich auf das Trauma ($t=0$) (aus: Maier-Hauff, 1984).

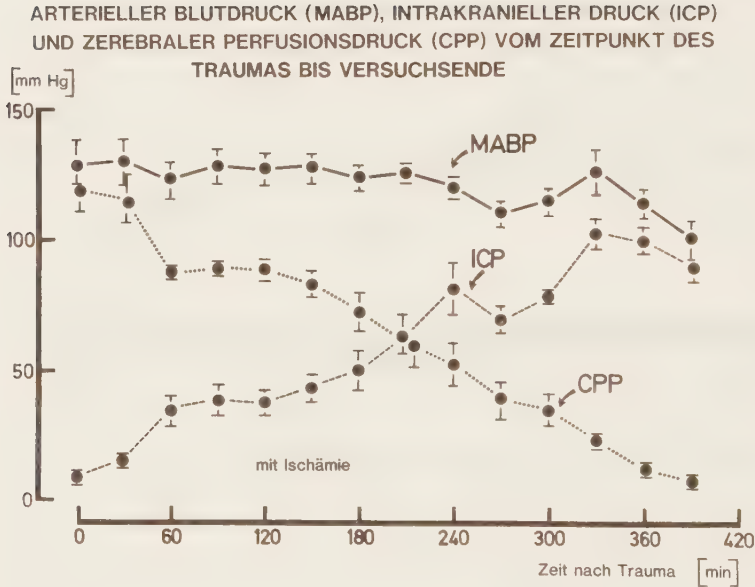


Abbildung 10:

Verlauf von gemitteltem arteriellem Blutdruck (MABP), zerebralem Perfusionsdruck (CPP) und intrakraniell Druck (ICP) in 6 Versuchen mit einer Überlebenszeit von 7 Stunden mit Auftreten einer zerebralen Ischämie. Die kontinuierliche Abnahme des zerebralen Perfusionsdruckes beruht weitgehend auf einer spiegelbildlichen Zunahme des intrakraniellen Druckes, jedoch nicht auf einer Abnahme des mittleren arteriellen Blutdruckes (aus: Maier-Hauff, 1984).

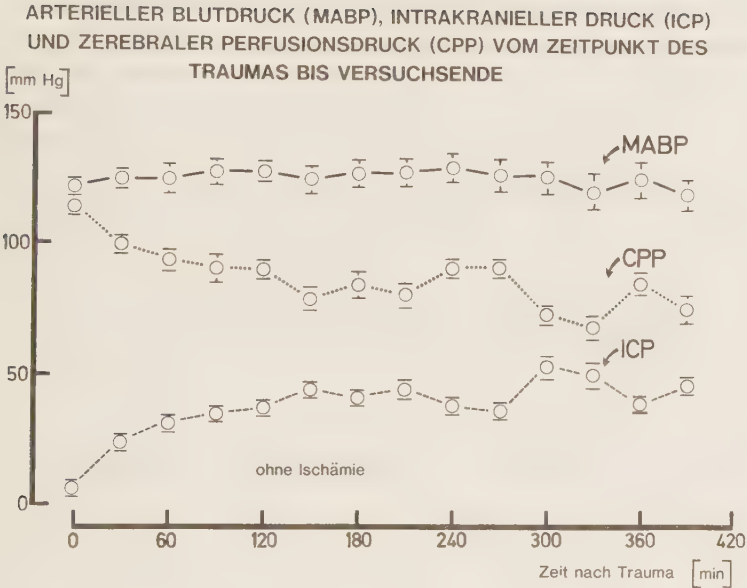


Abbildung 11:

Verlauf von mittlerem arteriellen Blutdruck (MABP), zerebralem Perfusionsdruck (CPP) und intrakraniell Druck (ICP) in 6 Versuchen mit einer Überlebenszeit von 7 Stunden nach Trauma ohne zusätzliche zerebrale Ischämie (Definition siehe Tabelle 1). Trotz Anstieg des intrakraniellen Druckes fiel der zerebrale Perfusionsdruck nicht unter einen für die Autoregulation kritischen Wert ab (aus: Maier-Hauff, 1984).

2. Kriterien zerebraler Ischämie

Globale zerebrale Störungen der Durchblutung treten mit Absinken des zerebralen Perfusionsdruckes unter einen kritischen Wert ein, dessen Unterschreiten durch die zerebrale Autoregulation nicht mehr kompensiert werden kann. Es kommt zum Abnehmen des Gehaltes energiereicher Phosphatester und einer Aktivierung der anaeroben Glykolyse im Gehirn. Im EEG dominieren zunächst langsame Frequenzen, die Amplituden werden flacher, das EEG erlischt schließlich. Abbildung 12 zeigt in zwei Einzelversuchen die Abhängigkeit der EEG-Aktivität vom zerebralen Perfusionsdruck. In der oberen Hälfte der Abbildung sieht man, daß sich das EEG bei einem ausreichenden zerebralen Perfusionsdruck über die gesamte Versuchsdauer nicht änderte. Der untere Teil der Abbildung verdeutlicht, wie mit sinkendem zerebralen Perfusionsdruck - bis zum zerebralen Kreislaufstillstand - die Aktivität des EEG erlischt. Messungen der Metabolitkonzentrationen im Hirngewebe ergaben ebenfalls signifikante Unterschiede zwischen den ischämischen und nicht-ischämischen Versuchsverläufen. An Hand dieser Beobachtungen wurden folgende, in Tabelle I zusammengefasste Kriterien zur Definition für das Auftreten einer zerebralen Ischämie festgelegt.

Tabelle I

Grenzbedingungen zur Differenzierung von Versuchen mit und ohne ischämischem Verlauf.

-
1. Zerebraler Perfusionsdruck < 40 mmHg über mindestens 30 min oder länger
 2. Erlöschen der elektrischen Aktivität im EEG.
 3. Erniedrigung energiereicher Phosphatester und Anstieg des Laktat/Pyruvat-Quotienten im kontralateralen Hirngewebe.
-

Die Zuordnung eines Versuches als "ischämisch" machte die Erfüllung aller hier angegebenen Bedingungen erforderlich.

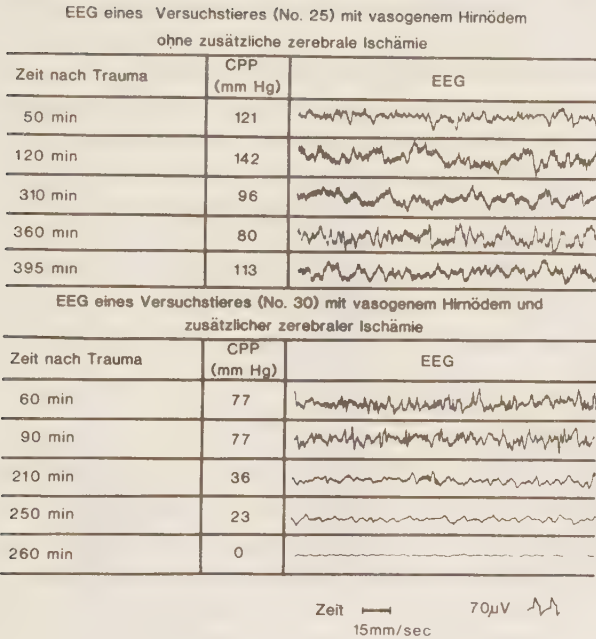


Abbildung 12:

Analoge EEG-Ableitungen aus Einzelversuchen mit (unten) und ohne (oben) ischämischem Versuchsverlauf zu verschiedenen Zeiten, bis zu 6 1/2 Stunden nach Kälteläsion des Gehirns. Der jeweilige zerebrale Perfusionsdruck (CPP) ist dem entsprechenden EEG-Befund zugeordnet. Der untere Teil der Abbildung macht die schrittweise erlöschende EEG-Aktivität im Versuchsverlauf mit abnehmendem zerebralen Perfusionsdruck deutlich, während bei Aufrechterhaltung eines ausreichenden Perfusionsdruckes (oben) sich nennenswerte Einbußen der EEG-Tätigkeit nicht feststellen lassen (aus: Maier-Hauff, 1984).

3. Zerebrale Energetik und Glykolyse

Weil auch bei den nicht -ischämischen Versuchsverläufen der intrakranielle Druck anstieg - im Mittel auf 40 mmHg - mußte auch hier - zumindest mit diskreten - Störungen der Hirndurchblutung gerechnet werden. In Abbildung 13 sind die Werte des zerebralen Perfusionsdruckes (CPP), des intrakraniellen Druckes (ICP) und des Energy-charge-potentials (ECP) wiedergegeben. Die Dokumentation der Druckwerte erfolgte halb-stündlich über den gesamten Versuchszeitraum nach Trauma. Aus den so erhaltenen 14 Einzelmessungen wurde der Mittelwert errechnet. Bei den nicht ischämischen Versuchen war der zerebrale Perfusionsdruck durchschnittlich $87,7 \pm 6,1$ mmHg, der intrakranielle Druck $40,8 \pm 4,7$ mmHg und das Energy-charge-potential $0,8 \pm 0,1$. Bei Versuchen mit zusätzlicher zerebraler Ischämie stieg der mittlere intrakranielle Druck auf $90,9 \pm 6,0$ mmHg. Der mittlere zerebrale Perfusionsdruck fiel gegen Ende auf $18,3 \pm 3,5$ mmHg ab, das Energy-charge-potential sank auf $0,5 \pm 0,1$.

Abbildung 14 und Tabelle 2 zeigen die Muster der zerebralen Metabolitkonzentrationen ischämischer und nicht-ischämischer Versuchsverläufe im Vergleich entsprechender Befunde einer Kontrollgruppe von SUGI et al., (1980). Gute Übereinstimmung zeigen die ATP-Konzentrationen aus Hirngewebe der nicht-ischämischen Kontrollen mit $2,17 \pm 0,10$ $\mu\text{Mol/g}$ FG bzw. $2,44 \pm 0,20$ $\mu\text{Mol/g}$ FG. Hingegen sind die Kreatinphosphatkonzentrationen (CP) wie auch der ATP/ADP-Quotient des Hirnbewebes der nicht-ischämischen Versuche gegenüber den Ergebnissen von SUGI et al. deutlich erniedrigt. Der Laktat/Pyruvat-Quotienten von beiden Gruppen stimmt dagegen mit $27,60 \pm 7,61$ bzw. $30,48 \pm 0,14$ $\mu\text{Mol/g}$ FG vorzüglich überein.

Die Laktatkonzentration im Hirngewebe der nicht-ischämischen Versuchsgruppe (Gruppe 1) ist mit $10,00 \pm 2,35$ $\mu\text{Mol/g}$ FG erheblich höher als die der Kontrollgruppe von SUGI et al., mit $1,88 \pm 0,16$ $\mu\text{Mol/g}$ FG. Das Energy-charge-potential (ECP) des Kontrollgewebes dieser Autoren und des Hirngewebes aus nicht-ischämischen Versuchen unterschied sich nicht signifikant.

Mit steigendem intrakraniellen Druck und der daraus resultierenden Entwicklung der zerebralen Ischämie veränderten sich die Befunde in typischer Weise. Die

CPP, ICP UND ECP BEIM VASOGENEN HIRNÖDEM

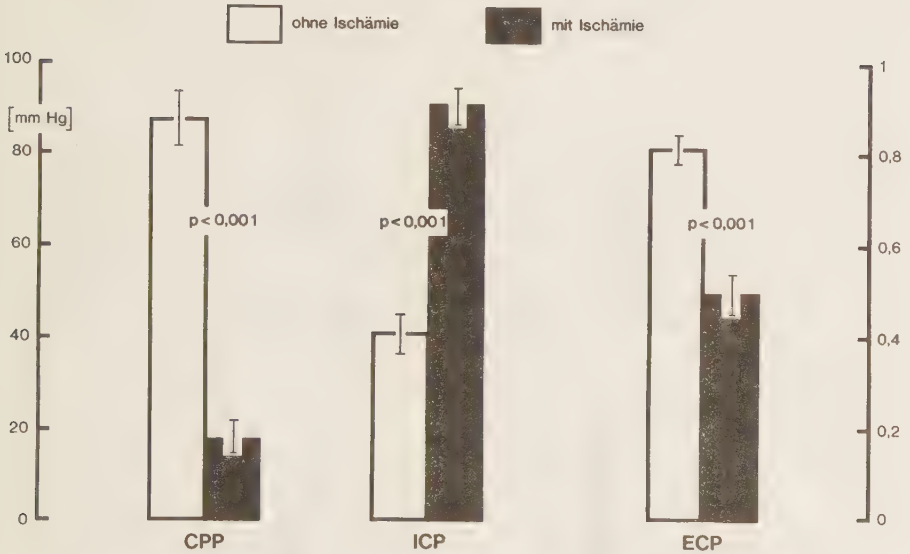


Abbildung 13:

Mittlerer zerebraler Perfusionsdruck (CPP, $\bar{x} + s_{\bar{x}}$), intrakranieller Druck (ICP, $\bar{x} + s_{\bar{x}}$) und Energy-charge-potential (ECP, $\bar{x} + s_{\bar{x}}$) in Versuchen ohne zusätzliche zerebrale Ischämie (offene Säulen, $n = 17$) und Versuchen mit zusätzlicher zerebraler Ischämie (geschlossene Säulen, $n = 13$). Die Mittelwerte der hier gezeigten Parameter unterscheiden sich mit $p < 0,001$ (t-Test) (aus: Maier-Hauff, 1984).

ZEREBRALE ENERGETIK- UND GLYKOLYSEPARAMETER BEIM VASOGENEN HIRNÖDEM

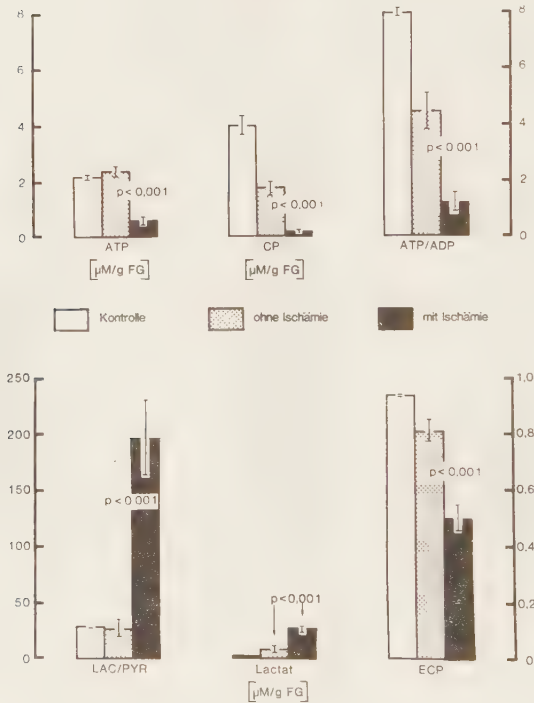


Abbildung 14:

Zerebrale Metabolitkonzentrationen bzw. Konzentrationsquotienten der Energetik und der Glykolyse ($\bar{x} \pm s_x$) in Hirngewebe der kontralateralen Hemisphären aus Versuchen mit und ohne zusätzlicher zerebraler Ischämie. Die als mit "Kontrolle" angegebenen Befunde aus der Literatur (Sugi et al., 1980) sind zum Vergleich der eigenen Ergebnisse mit dargestellt. Eigene Kontrollversuche ohne Induktion einer Kälteläsion des Gehirns nur zur Bestimmung der labilen Metabolite des Energiestoffwechsels hielten wir nicht für gerechtfertigt.

Kontrollversuche: n=6;

Versuchsverlauf ohne zerebrale Ischämie: n=13;

Mit zusätzlicher zerebraler Ischämie: n=17.

Die Metabolitkonzentrationen der kontralateralen Hemisphären wie auch die Konzentrationsquotienten zwischen beiden Versuchsverläufen unterscheiden sich ausnahmslos hochsignifikant voneinander (aus: Maier-Hauff, 1984).

ATP-Konzentration fiel auf $0,67 \pm 0,17$ $\mu\text{Mol/g}$ FG, Kreatinphosphat (CP) auf $0,23 \pm 0,09$ $\mu\text{Mol/g}$ FG und der ATP/ADP-Quotient auf $1,28 \pm 0,35$. Laktat stieg auf $29,42 \pm 2,36$ $\mu\text{Mol/g}$ FG an und der Laktat/Pyruvat-Quotient auf $197,00 \pm 33,30$. Das Energy-charge-potential (ECP) fiel auf $0,49 \pm 0,04$ bei Versuchen mit zusätzlicher Ischämie gegenüber den Verläufen mit nur mäßig erhöhtem intrakraniellen Druck.

Tabelle II

Labile Metabolite des Energiestoffwechsels und der Glykolyse in $\mu\text{M/g}$ FG ($\bar{x} + s_x$) bzw. deren Konzentrationsquotienten in der kontralateralen Hemisphäre aus Versuchen mit und ohne zusätzlicher zerebraler Ischämie im Vergleich mit einer Kontrollgruppe von Katzen aus der Literatur (Sugi et al., 1980).

		Laktat	ATP	CP	Lak/Pyrv	ATP/ADP	ECP
Kontroll- gruppe	$\bar{x}$	1,88	2,17	4,00	30,48	8,00	0,94
	s_x	$\pm 0,16$	$\pm 0,10$	$\pm 0,34$	$\pm 0,16$	$\pm 0,10$	$\pm 0,002$
	(n)	(6)	(6)	(6)	(6)	(6)	(6)
Nicht- ischämische Verläufe	$\bar{x}$	10,00	2,44	1,82	27,60	4,46	0,81
	s_x	$\pm 2,35$	$\pm 0,20$	$\pm 0,32$	$\pm 7,61$	$\pm 0,65$	$\pm 0,032$
	(n)	(13)	(13)	(13)	(13)	(13)	(13)
Ischämische Verläufe	$\bar{x}$	29,42	0,67	0,23	197,00	1,28	0,49
	s_x	$\pm 2,36$	$\pm 0,17$	$\pm 0,09$	$\pm 33,31$	$\pm 0,35$	$\pm 0,044$
	(n)	(17)	(17)	(17)	(17)	(17)	(17)

4. Beziehungen zwischen intrakraniellm und mittlerem arteriellen Blutdruck sowie Parametern des Energiestoffwechsels

Zur Analyse der Zusammenhänge von intrakraniellm Druck bzw. Perfusionsdruck und den resultierenden Metabolitverschiebungen wurden Regressionen berechnet. Im oberen Teil von Abbildung 15 sind die ATP-Konzentrationen auf der Ordinate gegen die in der letzten Stunde des Versuchs gemittelten intrakraniellen Drucke auf der Abszisse aufgetragen. Wie der Korrelationskoeffizient von $-0,67$ zeigt, besteht eine inverse Beziehung zwischen den ATP-Konzentrationen im Gehirn und dem jeweiligen intrakraniellen Druck in der letzten Stunde des Versuches. Im unteren Teil der Abbildung sind die Laktat/Pyruvat-Quotienten des Hirngewebes mit den intrakraniellen Drucken in Beziehung gesetzt. Die Korrelation zwischen dem Laktat/Pyruvat-Quotienten des Hirngewebes und dem intrakraniellen Druck sind zwar weniger eng, die Steigung der Regressionsgeraden jedoch nichtsdestoweniger signifikant ($p < 0,05$).

Der untere Teil der Abbildung 16 zeigt eine bessere Korrelation zwischen dem Laktat/Pyruvat-Quotienten und dem zerebralen Perfusionsdruck. Mit fallendem zerebralen Perfusionsdruck steigen die Laktat/Pyruvat-Quotienten offensichtlich exponentiell an. Der obere Teil der Abbildung 16 zeigt hingegen eine eher lineare Abhängigkeit zwischen ATP/ADP-Quotienten und dem zerebralem Perfusionsdruck. Sobald der zerebrale Perfusionsdruck unter einen kritischen Wert abfällt, sinkt der ATP/ADP-Quotient ebenfalls drastisch ab.

Auf Abbildung 17 sind das Energy-charge-potential (ECP) bzw. die ATP-Konzentrationen aus Hirngewebe der kontralateralen Hemisphäre gegen den in der letzten Stunde gemittelten zerebralen Perfusionsdruck aufgetragen. Das Energy-charge-potential sinkt mit Abnahme des Perfusionsdruckes ab. Der Korrelationskoeffizient r der Regressionsanalyse von ATP und zerebralem Perfusionsdruck (CPP; unterer Bildteil) erreicht im Vergleich mit den übrigen Koeffizienten den höchsten Wert. Bei Versuchen mit Erniedrigung des zerebralen Perfusionsdruckes unter 20 mmHg waren die ATP-Vorräte des Hirngewebes häufig vollständig verbraucht. Neben der Verminderung des zerebralen Perfusionsdruckes spielt die Dauer der

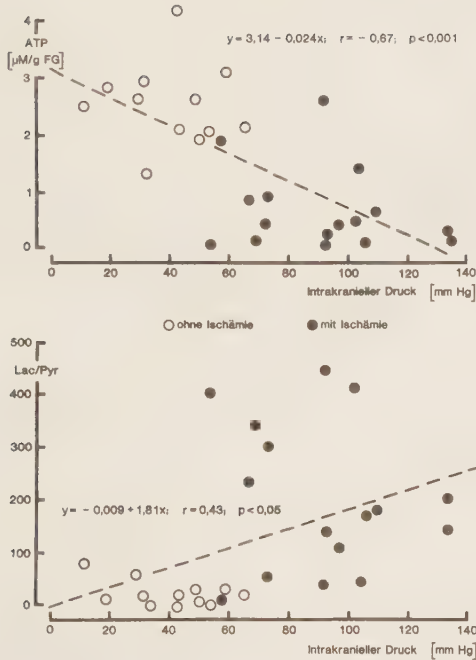


Abbildung 15:

Regressionsanalysen zwischen intrakraniellern Druck und der ATP-Konzentration bzw. dem Laktat/Pyruvat-Quotienten im Hirngewebe der kontralateralen Hemisphären von Versuchstieren mit und ohne zerebraler Ischämie durch Anstieg des intrakraniellen Druckes nach Kältetrauma. Der über die letzte Versuchsstunde gemittelte intrakranielle Druck ist jeweils gegen die Metabolitparameter aufgetragen (aus: Maier-Hauff, 1984).

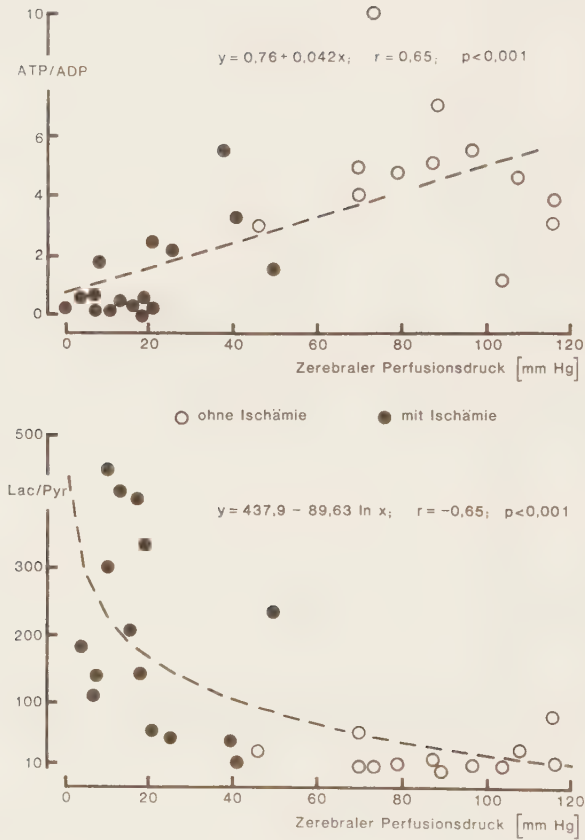


Abbildung 16:

Regressionsanalysen zwischen zerebralem Perfusionsdruck (CPP) und dem ATP/ADP-Quotienten bzw. dem Laktat/Pyruvat-Quotienten im Hirngewebe der kontralateralen Hemisphären. Der zerebrale Perfusionsdruck ist als Mittelwert der letzten Versuchsstunde wiedergegeben. Bei Absinken des zerebralen Perfusionsdruckes unter einen kritischen Wert von ungefähr 25 mmHg fällt der ATP/ADP-Quotient drastisch ab (oben). Umgekehrt steigt der Laktat/Pyruvat-Quotient bei Erreichen eines kritischen zerebralen Perfusionsdruckes von ungefähr 25 mmHg drastisch an.

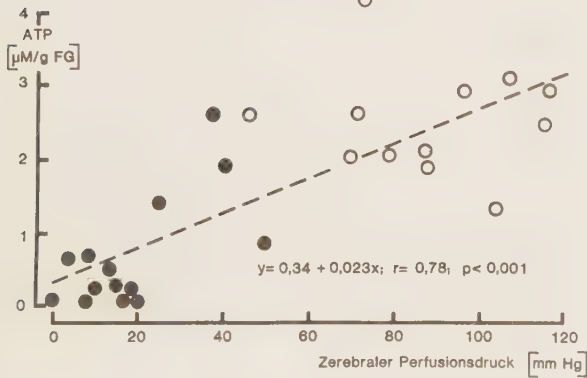
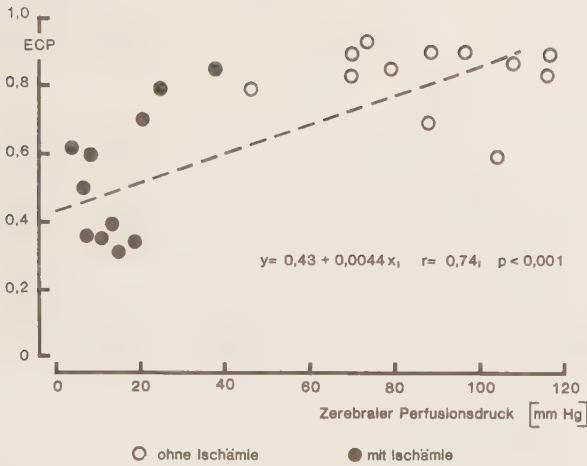


Abbildung 17:

Regressionsanalysen zwischen zerebralem Perfusionsdruck und Energy-charge-potential (ECP) bzw. ATP-Gehalt im Hirngewebe der kontralateralen Hemisphären nach Kältetrauma. Der zerebrale Perfusionsdruck ist als Mittelwert der in der letzten Versuchsstunde gemessenen Drucke wiedergegeben. Energy-charge-potential (ECP) sowie ATP-Gehalt sinken mit fallendem zerebralem Perfusionsdruck (aus: Maier-Hauff, 1984).

Ischämie eine wichtige Rolle für Veränderungen des zerebralen Energiestoffwechsels.

Auf Abbildung 18 wurde der ATP/ADP-Quotient des Hirngewebes gegen die Ischämiezeit aufgetragen. Die "Ischämiezeit" ist definiert als Zeitdauer in Minuten, in der der zerebrale Perfusionsdruck (CPP) einen Wert von 40 mmHg bis zum Versuchsende unterschritt. Zwischen beiden Parametern bestand jedoch keine signifikante Beziehung. Auf dem unteren Teil der Abbildung 18 ist der ATP/ADP-Quotient gegen einen Faktor aufgetragen, der Perfusionsdruck und Ischämiedauer gemeinsam berücksichtigt. Als geeignet hierfür wurde das Produkt aus dem Kehrwert des zerebralen Perfusionsdruckes (CPP) und der Dauer der Ischämiezeit in Minuten ($CPP^{-1} \times \text{Ischämiezeit} [\text{min}]$) verwendet. Je niedriger der zerebrale Perfusionsdruck und je länger die Ischämiezeit, desto größer ist dieser Faktor. Aus der Abbildung 18 geht die exponentielle Beziehung zwischen ATP/ADP-Quotient und diesem Faktor hervor. Der Korrelationskoeffizient r der Regressionskurve war mit $p < 0,05$ signifikant.

Abbildung 19 zeigt im oberen Teil die Beziehung zwischen der ATP-Konzentration und im unteren Teil zwischen der Laktat-Konzentration im kontralateralen Hirngewebe und diesem Faktor (s.o.) Die Abbildung 19 zeigt die umgekehrt proportionale Abhängigkeit der ATP-Konzentrationen vom Produkt aus Ischämiedauer und reziproken Wert des zerebralen Perfusionsdrucks. Die Regressionskurve ist mit $p < 0,05$ signifikant. Die im unteren Teil der Abbildung 19 gezeigte Regressionsanalyse von Laktatkonzentration und Ischämiefaktor ergab keinen signifikanten Zusammenhang.

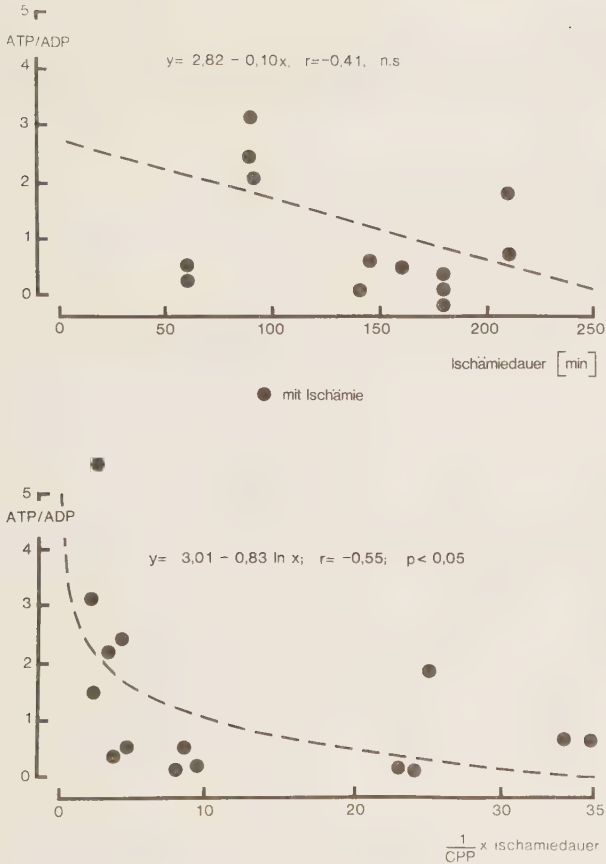


Abbildung 18:

Regressionsdiagramme zwischen den ATP/ADP-Quotienten und der Ischämiedauer (Zeitspanne, in der der zerebrale Perfusionsdruck 40 mmHg bis Versuchsende unterschritt; oben) bzw. zwischen ATP/ADP-Quotient und dem Faktor $(\text{CPP}^{-1} \times \text{Ischämiedauer in min})$ (unten) Es wurden nur ischämische Versuchsverläufe berücksichtigt. Die Dauer der Ischämie korrelierte nicht mit dem ATP/ADP-Quotienten, es besteht jedoch eine signifikante Beziehung ($p < 0,05$) zwischen dem ATP/ADP-Quotienten und dem Ischämiefaktor (aus: Maier-Hauff, 1984).

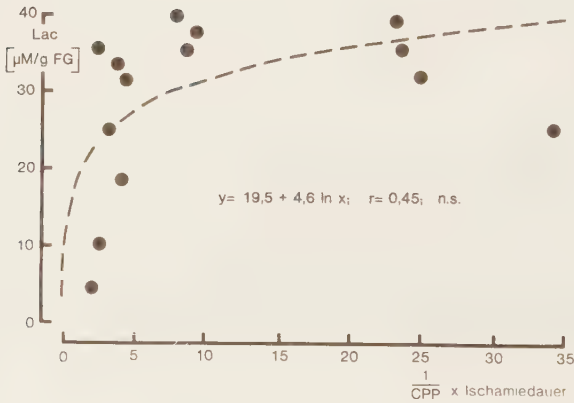
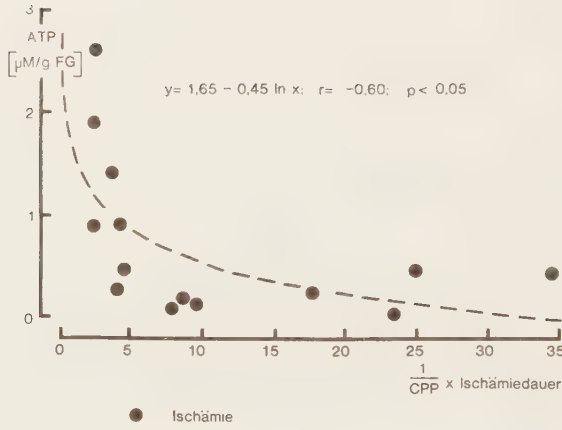


Abbildung 19:

Korrelationsdiagramm zwischen dem Faktor ($\text{CPP}^{-1} \times \text{Ischämiedauer}$) und der ATP- bzw. der Laktat-Konzentration. Es besteht eine umgekehrt proportionale Abhängigkeit der ATP-Konzentration vom Produkt aus Ischämiedauer und reziprokem Wert des zerebralen Perfusionsdrucks (oben). Die Regressionsanalyse zwischen Laktat und dem Ischämiefaktor ($\text{CPP}^{-1} \times \text{Ischämiedauer}$) ergab keinen signifikanten Zusammenhang (aus: Maier-Hauff, 1984).

5. Beziehungen zwischen intrakraniellm Druck und arteriellem Blutdruck sowie den Parametern des Energiestoffwechsels und der Glutamatkonzentration in der Ödemflüssigkeit.

In Abbildung 20 ist die Beziehung zwischen der Glutamatkonzentration in der drainierten Ödemflüssigkeit und dem zerebralen ATP/ADP-Quotienten im Hirngewebe analysiert worden. Die dargestellten Glutamatkonzentrationen der interstitiellen Ödemflüssigkeit wurden im Rahmen der Doktorarbeit von M. LANGE (in Vorbereitung) ermittelt (s.a. Maier-Hauff, 1984). Die Konzentrationen der Aminosäure Glutamat in der interstitiellen Ödemflüssigkeit waren bei Versuchen ohne Ischämie um den Faktor 20 höher als im Liquor (Maier-Hauff, 1984). Liquor wurde als Referenzmedium für normale extrazelluläre Flüssigkeit des Gehirns vor Induktion des Traumas untersucht. Im oberen Teil der Abbildung ist eine umgekehrt proportionale Abhängigkeit zwischen der Glutamatkonzentration in der extrazellulären Ödemflüssigkeit und dem zerebralen Perfusionsdruck erkennbar. Bei Unterschreiten des zerebralen Perfusionsdruckes unter 30 mmHg kam es zu einem weiteren Anstieg der Glutamatkonzentration. Im unteren Teil der Abbildung 20 ist die interstitielle Glutamat-Konzentration der Ödemflüssigkeit mit dem ATP/ADP-Quotienten des kontrolateralen Hirngewebes verglichen. Auch hier fand sich eine Korrelation zwischen beiden Parametern. Tiere mit ischämischem Versuchsverlauf und folglich einer deutlichen Verminderung des ATP/ADP-Quotienten im Gewebe hatten eine wesentlich höhere Glutamatkonzentration in der Ödemflüssigkeit als Tiere mit weitgehend erhaltener Hirndurchblutung.

In Tabelle III sind die Ergebnisse aller Regressionsanalysen zusammengefaßt. Die Befunde sind in drei Gruppen gegliedert und nach abnehmender Signifikanz der Korrelationskoeffizienten geordnet. Der obere Teil der Tabelle zeigt besonders enge Korrelationen, z.B. zwischen der ATP-Konzentrationen, dem Energy-charge-potential, den Metabolitquotienten der Energetik und dem intrakraniellen Druck, bzw. dem zerebralen Perfusionsdruck. Die gegenseitigen Abhängigkeiten z. B. zwischen der interstitiellen Glutamatfreisetzung und dem Laktat-Pyruvat-Quotienten auf der einen Seite, oder dem zerebralen Perfusionsdruck bzw. intrakraniellm Druck auf der anderen Seite, waren weniger eng. Im unteren Tabellenabschnitt fin-

den sich die Ergebnisse aus Regressionsanalysen, z.B. zwischen der Bildung von Kininen im ödematösen Hirnparenchym (s. Promotionsschrift M. Lange, in Vorbereitung; Maier-Hauff, 1984) und Parametern der zerebralen Hämodynamik bzw. Energetik. Eine statistische Sicherung von Abhängigkeiten dieser Parameter war nicht möglich.

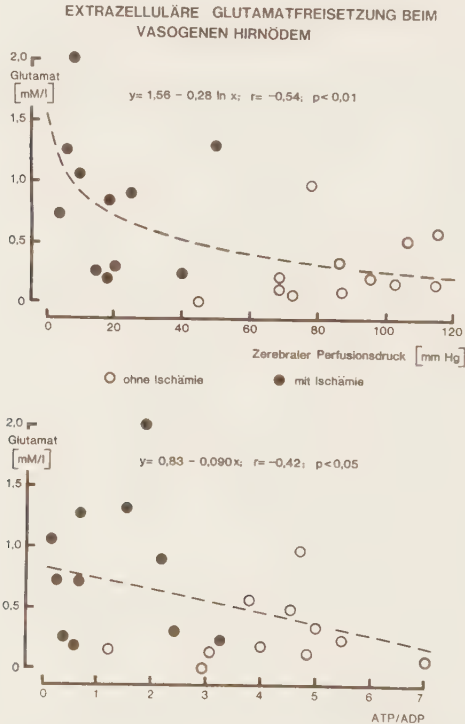


Abbildung 20:

Korrelationsanalysen von zerebralem Perfusionsdruck bzw. dem ATP/ADP-Quotienten und der Glutamatkonzentration in der extrazellulären Ödemflüssigkeit von Versuchstieren mit (schwarze Punkte) und ohne (offene Kreise) sekundärer zerebraler Ischämie. Es zeigt sich, daß bei Unterschreiten eines zerebralen Perfusionsdruckes von ca. 25 mmHg die Glutamatkonzentrationen noch weiter ansteigen. Mit Absinken des ATP/ADP-Quotienten steigt die Glutamatkonzentration ebenfalls signifikant an (aus: Maier-Hauff, 1984).

Tabelle III

Rangordnung der Korrelationen von zerebraler Energetik,
CPP, Kininbildung und Glutamatfreisetzung

ATP	→	CPP	r = 0,78	p < 0,001
ECP	→	CPP	r = 0,74	p < 0,001
ATP	→	ICP	r = -0,67	p < 0,001
ATP/ADP	→	CPP	r = 0,65	p < 0,001
Lac/Pyr	→	CPP	r = -0,65	p < 0,001
Glu	→	Lac/Pyr	r = 0,61	p < 0,01
Glu	→	CPP	r = -0,54	p < 0,01
Glu	→	Lac	r = 0,46	p < 0,05
Lac/Pyr	→	ICP	r = 0,43	p < 0,05
Glu	→	ATP/ADP	r = -0,42	p < 0,05
Kininbildung	→	Lac/Pyr	r = 0,41	p < 0,1
Kininbildung	→	CPP	r = -0,39	p < 0,1
Kininbildung	→	ATP/ADP	r = -0,42	n.s.
ATP/ADP	→	Ischämiedauer	r = -0,41	n.s.
Glu	→	ECP	r = -0,32	n.s.

Rangordnung der Korrelationen zwischen Metabolitkonzentrationen des zerebralen Energie- bzw. Glykolysestoffwechsels, dem zerebralen Perfusionsdruck, dem intrakraniellen Druck, der Kininbildung im ödematösen Hirnparenchym und der Glutamatbeisetzung aus der drainierten Ödemflüssigkeit nach fallendem statistischem Signifikanzniveau.

ATP = Adenosintriphosphat,

ATP/ADP = Adenosintriphosphat/Adenosindiphosphat-Konzentrationsquotient,

ECP = Energy-charge-potential,

Lac/Pyr = Laktat/Pyruvat-Konzentrationsquotient,

CPP = Zerebraler Perfusionsdruck,

ICP = Intrakranieller Druck,

Glu = Glutamatkonzentration in der drainierten Ödemflüssigkeit,

Ischämiedauer = Zeitdauer der Verminderung des Perfusionsdruck unter 40 mmHg bis zum Versuchsende (aus: Maier-Hauff, 1984).

II. Freie Fettsäuren

In Abbildung 21 sind die Summen und Strukturformeln der untersuchten Fettsäuren zusammengefaßt. Es handelt sich um organischen Verbindungen mit 16 bis 20 Kohlenstoffatomen und unterschiedlichem Sättigungsgrad. Die Fettsäuren wurden nach Lipidextraktion aus dem Probengut gaschromatographisch bestimmt mit massenspektrometrischer Kontrolle. Die Bestimmungen erfolgten in Liquor, Plasma und vasogener Ödemflüssigkeit.

1. Liquor

Liquor wurde immer vor Trauma durch Punktion der Zisterna magna in Narkose gewonnen. Abbildung 22 zeigt die Konzentrationen der freien Fettsäuren im Liquor zerebrospinalis als Referenzwerte für den Vergleich mit den Konzentrationen in der vasogenen Ödemflüssigkeit. Die Zuordnung zu den späteren ischämischen oder nicht-ischämischen Versuchsverläufen erfolgte nach den o.e. Kriterien retrospektiv. In Abb. 22 wird gezeigt, daß die Ausgangsbedingungen vergleichbar waren. Die im Liquor gefundenen Fettsäurekonzentrationen waren in der Kontrollphase vor Induktion des Traumas sehr gering. Neurotoxische Fettsäuren wie Linsäure (C18:3) und Arachidonsäure (C20:4) waren im Liquor - zumindest mit den verwendeten Methoden - überhaupt nicht nachweisbar. Aus methodischen Gründen konnte in der posttraumatischen Phase kein Liquor abgenommen werden.

2. Plasma

In Abbildung 23 sind die Konzentrationen der freien Fettsäuren im Plasma aus den Versuchen ohne zerebrale Ischämie wiedergegeben. Die Fettsäure- Konzentrationen waren ausnahmslos höher als im Liquor. Die Werte für Linsäure (C18:3) und Palmitoleinsäure (C16:1) waren auffallend gering. Die Induktion des Kältetraumas des Gehirns hatte bei den nicht-ischämischen Verläufen offenbar keinen Einfluß auf die Fettsäure- Konzentrationen im Plasma.

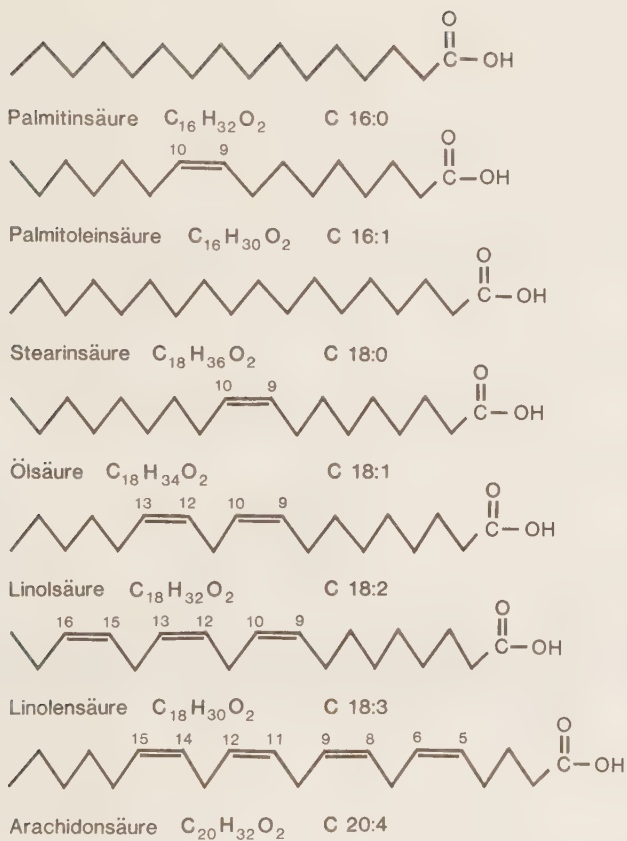


Abbildung 21:

Struktur- und Summenformeln der untersuchten freien Fettsäuren.

Linolsäure (C18 : 2) bedeutet, z. B. daß die Verbindung 18 Kohlenstoffatome sowie 2 Doppelbindungen hat (aus: Maier-Hauff, 1984).

KONZENTRATION FREIER FETTSÄUREN IM LIQUOR [KONTROLLPHASE]

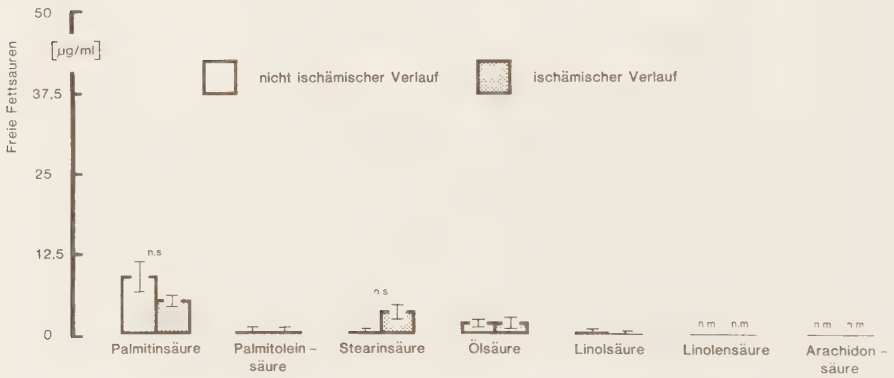


Abbildung 22:

Konzentrationen der freien Fettsäuren im Liquor zerebrospinalis. Der Liquor wurde durch Suboccipitalpunktion in der Kontrollphase gewonnen. Die getrennte Darstellung der Konzentrationen nach späteren Versuchsverläufen zeigt die hervorragende Übereinstimmung der Referenzkonzentrationen in der Kontrollperiode.

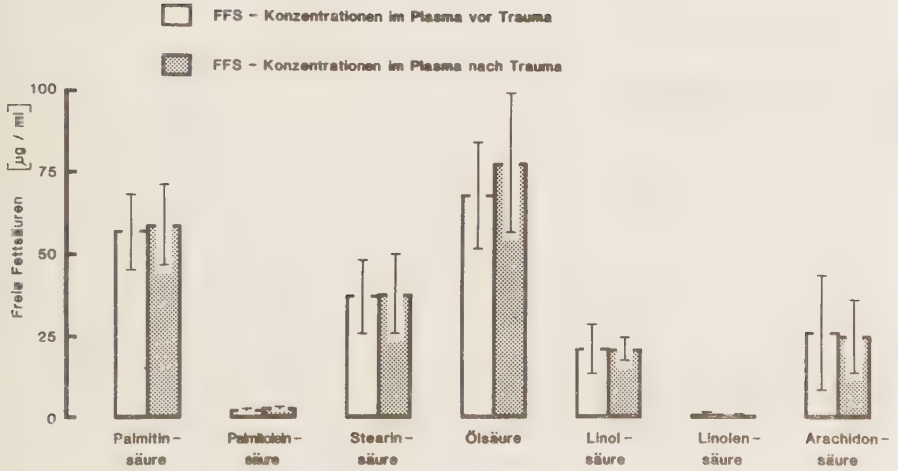


Abbildung 23:

Konzentrationen freier Fettsäuren im Plasma vor (weiße Säulen) und nach Induktion des Kältetraumas kurz vor Versuchsende (gerasterte Säulen). Es gelangten nur Ergebnisse aus Verläufen ohne sekundäre zerebrale Ischämie zur Darstellung ($n=14$). Wie die Abbildung zeigt, hatte das Kältetrauma allein keinen Einfluß auf die Fettsäurekonzentrationen im Plasma (aus: Maier-Hauff, 1984).

Abbildung 24 gibt die Fettsäurekonzentrationen von Versuchen wieder, in denen es zur Entwicklung einer zerebralen Ischämie nach Induktion der fokalen Kälteläsion gekommen war. Die Konzentrationen von Palmitoleinsäure, Stearinsäure und Ölsäure waren mit $p < 0,05$ bzw. $0,02$ signifikant erhöht. Die Konzentrationen von Palmitinsäure (C16:1) und Linolensäure (C18:3) waren hingegen nicht verändert. Die Befunde sprechen dafür, daß die Anstiege der Fettsäurekonzentrationen im Plasma nicht durch die Induktion des Kältetraumas, sondern durch das Auftreten der sekundären zerebralen Ischämie hervorgerufen worden sind.

3. Vasogene Ödemflüssigkeit

Abbildung 25 und Tabellen IV und V geben die Konzentrationen der freien Fettsäuren aus ischämischen und nicht-ischämischen Versuchsverläufen wieder. In den Tabellen (IV und V) sind die Einzelwerte der frühen (0 bis 140 Minuten nach Trauma) und späten (140 Minuten bis Versuchsende) Sammelperiode dargestellt. Die daraus errechneten Mittelwerte sind ebenfalls angegeben. Abbildung 25 zeigt die mittleren Konzentrationen ($\bar{x} + s_{\bar{x}}$). Mit Ausnahme von Linolensäure (C18:3) waren alle Fettsäurekonzentrationen in der Ödemflüssigkeit signifikant höher als im Liquor. In Versuchen mit ischämischem Verlauf fanden wir etwas geringere Fettsäure-Konzentrationen in der Ödemflüssigkeit als in nicht-ischämischen Versuchen. Die Unterschiede sind jedoch nicht signifikant.

Der Vergleich der Fettsäuren in Plasma und Ödemflüssigkeit (Abb. 26) zeigt, mit einer Ausnahme, höhere Konzentrationen im Plasma. Nur die Arachidonsäure-Konzentration (C20:4) in der Ödemflüssigkeit war um ca. 100% höher als im Plasma. Der Unterschied ist mit $p < 0,001$ hochsignifikant. Es ist daher anzunehmen, daß die meisten in der Ödemflüssigkeit gefundenen freien Fettsäuren aus dem Intravasalraum in das Parenchym übergetreten sind, während das Auftreten von Arachidonsäure in der Ödemflüssigkeit durch Aktivierung der Lipolyse im Hirngewebe selbst erklärt werden kann. In Abbildung 27 ist die Beziehung zwischen der Konzentration von Arachidonsäure im Plasma und der vasogenen Ödemflüssigkeit analysiert. Die Steigung der Regressionsgeraden ist mit $p < 0,01$ signifikant. Das bedeutet, daß auch ein Teil der in der Ödemflüssigkeit gefundenen Arachidonsäure aus dem Intravasalraum stammt. Hierzu kommt jedoch ein beträchtlicher Anteil, der aus dem ödematösen Hirngewebe freigesetzt wurde.

KONZENTRATION FREIER FETTSÄUREN IM PLASMA VOR UND NACH TRAUMA
MIT ENTWICKLUNG EINER ZEREBRALEN ISCHÄMIE

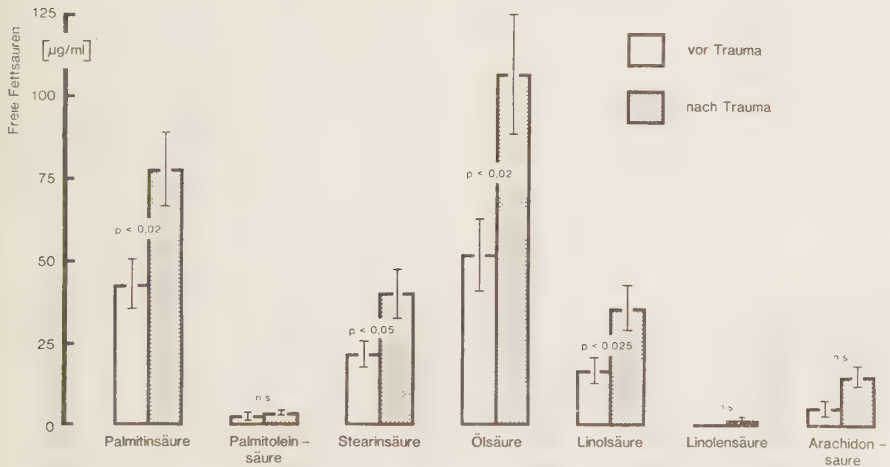


Abbildung 24:

Konzentrationen freier Fettsäuren im Plasma vor (weiße Säulen) und nach Trauma (gerasterte Säulen) mit Entwicklung einer zusätzlichen zerebralen Ischämie. Durch die sekundäre zerebrale Ischämie kam es zu einem signifikanten Anstieg der Konzentrationen von Palmitinsäure, Stearinsäure, Ölsäure und Linolensäure (aus: Maier-Hauff, 1984).

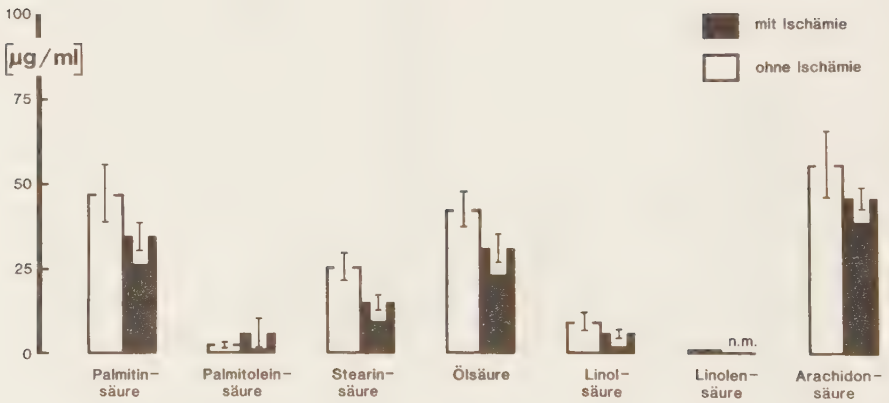


Abbildung 25:

Konzentrationen freier Fettsäuren in der drainierten Ödemflüssigkeit von Versuchstieren mit (schwarze Säulen) und ohne Ischämie (weiße Säulen). Es sind die Mittelwerte der frühen (bis 140 min. nach Trauma) und der späten (ab 140 min. bis Versuchsende) Sammelperiode gemeinsam wiedergegeben.

KONZENTRATION FREIER FETTSÄUREN IN LIQUOR [KONTROLLPHASE]
PLASMA UND VASOGENER ÖDEMFLÜSSIGKEIT

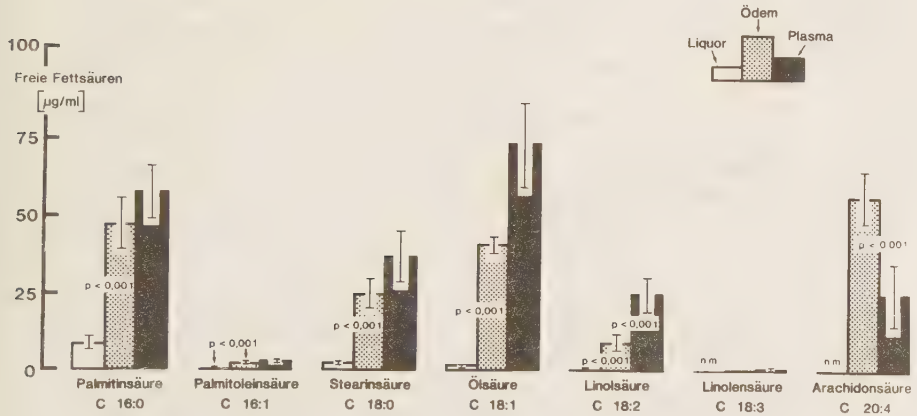


Abbildung 26:

Konzentrationen freier Fettsäuren in Liquor, interstitieller Ödemflüssigkeit und im Plasma. Es gelangten nur Ergebnisse aus Versuchen mit nicht -ischämischem Versuchsverlauf zur Darstellung. Die Fettsäurekonzentrationen in der Ödemflüssigkeit waren fast ausnahmslos höher als die im Liquor zerebrospinalis gefundenen. Es sind die Fettsäurekonzentrationen der Ödemflüssigkeit, die zwischen 140 Minuten nach Trauma und dem Versuchsende gewonnen wurden, dargestellt. Die höchsten Konzentrationen von Palmitinsäure, Palmitoleinsäure, Stearinsäure, Ölsäure und Linolsäure fanden sich im Plasma. Es ist daher anzunehmen, daß die in der interstitiellen Ödemflüssigkeit gefundenen Fettsäuren aus dem Intravasalraum in das Hirnparenchym eingeschwemmt wurden. Eine Ausnahme macht die Arachidonsäurekonzentration. Die in der Ödemflüssigkeit gefundenen Konzentrationen (ca. 60 µg/ml) sind signifikant höher als im Plasma (ca. 30 µg/ml). Es kann angenommen werden, daß zumindest ein Teil der Arachidonsäure durch Aktivierung der Lipolyse aus Hirngewebe freigesetzt wurde (aus: Maier-Hauff, 1984).

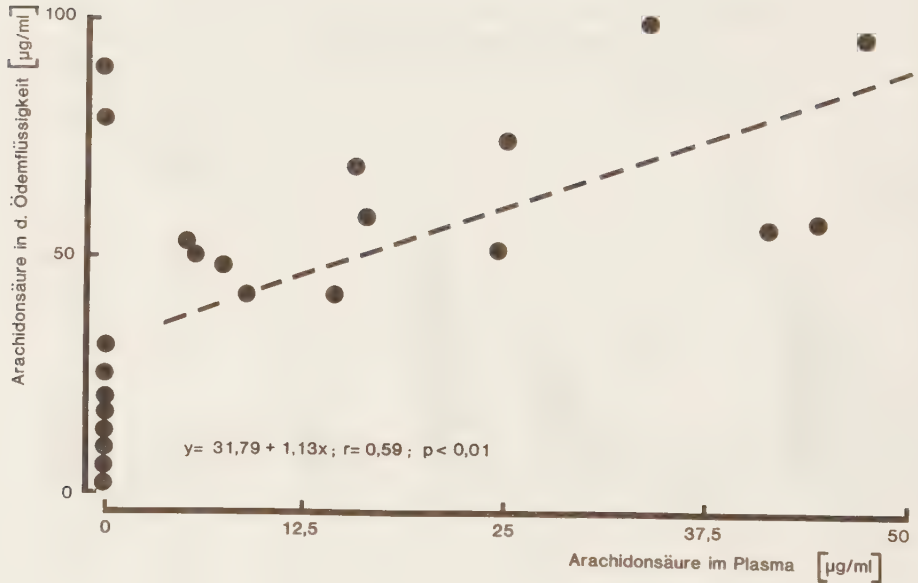


Abbildung 27:

Regressionsdiagramm zwischen den Arachidonsäurekonzentrationen im Plasma und in der Ödemflüssigkeit. Es gelangten die Befunde aus 23 nicht-ischämischen Experimenten zur Darstellung. Die Werte der Arachidonsäurekonzentrationen der Ödemflüssigkeit stammen aus der 2. Sammelperiode (zwischen 140 min nach Trauma und Versuchsende). Die Konzentrationsangaben der Arachidonsäure im Plasma stammen aus Material, das kurz vor Versuchsende gewonnen wurde. Die lineare Regressionsgerade hat eine signifikante Steigung mit einem Korrelationskoeffizienten von $r = 0,59$. Für einen Teil der in der Abbildung durch die Punkteverteilung dargestellten Versuche kann deshalb eine Abhängigkeit der Arachidonsäurekonzentration in der Ödemflüssigkeit von der intravasalen Konzentration angenommen werden. Dies gilt nicht für die 10 Versuche (Ordinatenparallele Einzelwerte links), in denen Arachidonsäure im Plasma nicht nachgewiesen werden konnte, obwohl die Konzentrationen in der Ödemflüssigkeit bis zu 90 µg/ml betrugen (aus: Maier-Hauff, 1984).

III. EEG

Die Darstellung der Elektrokortikogramme erfolgt zunächst an drei exemplarischen Einzelversuchen (TR29, TR28, TR31). Anschließend werden die Resultate der statistischen Auswertung unterzogen. Die EEG-Aufzeichnung erfolgte analog, die Kurven wurden dann durch den Rechner digitalisiert und anschließend einer Fast-Fourier-Transformation unterzogen. Anschließend wurden die Signale graphisch strukturiert und als Powerspektrum dargestellt.

1. Verlauf eines nicht-ischämischen Versuches

Abbildung 28 zeigt ein normales Narkose-EEG eines Versuchstieres (Nr. 29) vor Induktion des Kältetraumas. Der mittlere arterielle Blutdruck betrug 156 mmHg, der intrakranielle Druck 5 mmHg. Daraus resultierte ein zerebraler Perfusionsdruck (CPP) von 151 mmHg. Ganz oben im Bild ist eine biparietale Ableitung der traumatisierten Hemisphäre zu sehen, darunter eine bifrontale (re.-li.) Ableitung. In der unteren Bildhälfte ist eine bioccipital (re.-li.) Kurve, ganz unten eine biparietale Hirnstromkurve der kontralateralen (nicht-traumatisierten) Hemisphäre aufgezeichnet. Diese Einteilung ist in allen weiteren EEG-Aufzeichnungen beibehalten worden. Man erkennt, daß beide re.-li. Ableitungen eine geringere Amplitude bei höherer Frequenz zeigen, Beta-Frequenzen dominieren. Im Gegensatz dazu enthalten die biparietalen Ableitungen langsamere Komponenten, gelegentlich sind schnelle Anteile eingestreut. Auf Bild 29 ist die Frequenzanalyse einer bifrontalen Ableitung zu sehen. Sie entspricht dem in der Abbildung eingefügten Ausschnitt aus der analogen EEG-Ableitung. Auf der Abszisse sind die Frequenzen von 0 bis 30^2 Hz aufgetragen. Die Ordinate zeigt die logarithmierte Amplitude (Power) in $\mu V^2 / Hz$ an. Die Frequenzanalyse zeigt einen Zeitraum von 61,44 Sekunden. Die z-Achse repräsentiert die Zeit. Jedes Einzelprofil ist die Mittelung von ca. 5 Sekunden. In das Powerspektrum wurde ein Ausschnitt der analogen EEG-Ableitung eingefügt. Ein gewisses Gefälle der Power von niederen zu hohen Frequenzen ist bereits unter Kontrollbedingungen erkennbar. Die Bezeichnung der EEG-Frequenzen erfolgte in üblicher Weise: mit dem Bereich der Delta-

Wellen von 0,5 bis 3 Hz, der Theta-Wellen von 4 bis 7 Hz, der Alpha-Wellen von 8 bis 13 Hz, der Beta-Wellen von 13 bis 30 Hz.

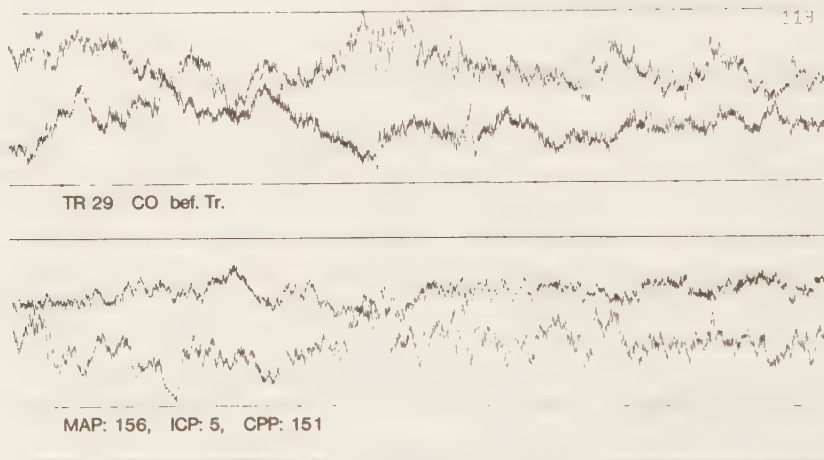


Abbildung 28:

EEG-Ableitung aus Versuch Nr. 29 mit 4 Kanälen vor Induktion des Kältetraumas.
Reihenfolge der Ableitungen von oben nach unten:
biparietal, spätere Traumahemisphäre,
bifrontal,
bioccipital,
biparietal, Kontrollhemisphäre,
Amplitudenhöhe und Papiergeschwindigkeit entsprechen den Angaben in Abbildung 29
(Originalregistrierung).

TR 29 vor Trauma bifrontal MAP: 156, ICP: 5, CPP: 151

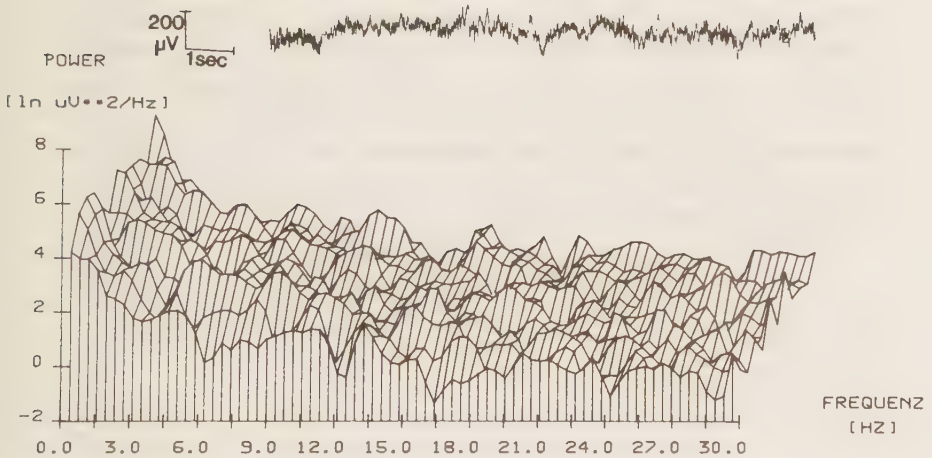


Abbildung 29:

EEG-Power-Spektrum (Fast-Fourier-Transformation) aus der Kontrollphase von Versuch Nr. 29 vor Induktion des Kältetraumas. Bei diesem Versuch kam es nach Trauma nicht zum zerebralen Kreislaufstillstand. Die dazugehörige analoge EEG-Ableitung ist ebenfalls abgebildet. Im Power-Spektrum wurde die bifrontale Ableitung über einen Zeitraum von 61,44 sec. analysiert. Dies entspricht 24 Einzelepochen.

Bild 30 zeigt eine EEG-Aufzeichnung während der Durchführung des Kältetraumas. Der intrakranielle Druck ist durch Aufbringen des Kühlstempels auf 13 mmHg angestiegen. Dadurch sinkt der zerebrale Perfusionsdruck bei gleichbleibendem Blutdruck geringfügig ab. Die langsamen Frequenzkomponenten sind zugunsten einer Beta-Aktivität verringert, sie haben dadurch eine geringere Power. Ich deute dieses Phänomen als eine unspezifische Aktivierung der Hirnstromtätigkeit. Das während der Applikation des Kältetraumas aufgenommene Powerspektrum in Abbildung 31 aus einer bifrontalen Ableitung (re.-li.), läßt die Abnahme der Power im Bereich zwischen 0 und 3 Hz (Delta-Band) erkennen. Höherfrequente Beta-Wellen im Bereich von 24 Hz treten vermehrt auf. Das Spektrum wird im Vergleich zur Aufzeichnung in Abbildung 29 vor Applikation der Läsion homogener. Das in Abbildung 32 gezeigte Powerspektrum einer bifrontalen (re.-li.) Ableitung wurde 6 Minuten nach Trauma aufgenommen. Im Vergleich zur Aufzeichnung während des Traumas hat die Power des gesamten Spektrums abgenommen. Den Befund drei Stunden nach dem Kältetrauma zeigt Abbildung 33. Der intrakranielle Druck war nicht wesentlich angestiegen. Der zerebrale Perfusionsdruck lag bei 145 mmHg. Der Versuch gehört zur Gruppe der "nicht-ischämischen" Tiere.

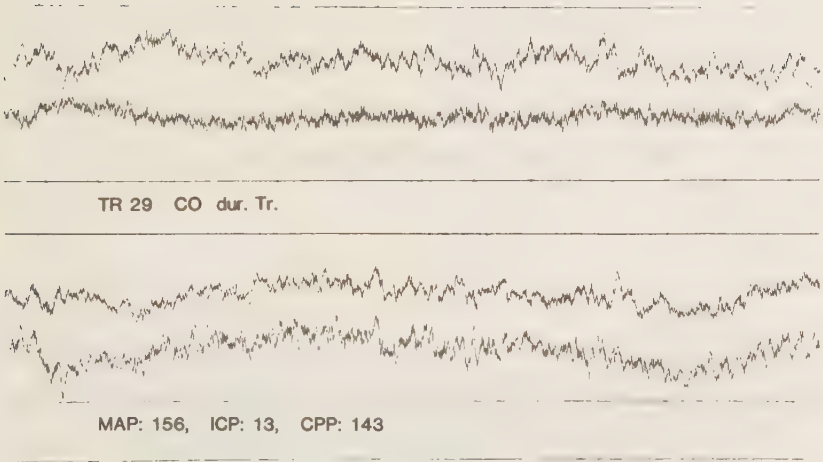


Abbildung 30:

EEG-Ableitung aus Versuch Nr. 29 mit 4 Kanälen während der Induktion des Kältetraumas. Reihenfolge der Ableitungen von oben nach unten:

biparietal, Traumahemisphäre,

bifrontal,

bioccipital,

biparietal, Kontrollhemisphäre.

Amplitudenhöhe und Papiergeschwindigkeit entsprechend den Angaben in Bild 31. Das EEG wird im Vergleich zur Aufzeichnung in Abbildung 28 vor Applikation der Läsion homogener. Höherfrequente Beta-Wellen treten vermehrt auf.

TR 29 während Tr. bifrontal MAP: 156, ICP: 13, CPP: 143

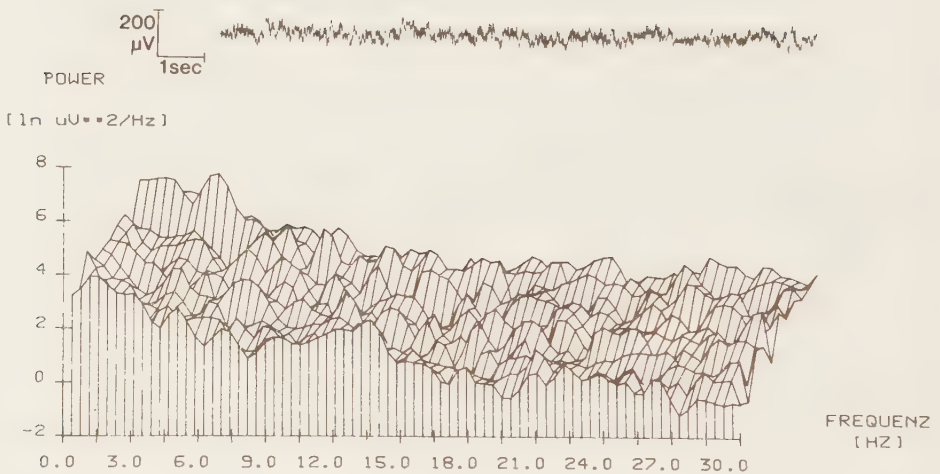


Abbildung 31:

EEG-Powerspektrum (Fast-Fourier-Transformation) des Versuches Nr. 29 während der Induktion des Kältetraumas. Bei diesem Versuch kam es nach dem Trauma nicht zu Entwicklung einer zerebralen Ischämie. Die dazugehörige analoge EEG-Ableitung ist ebenfalls abgebildet. Im Powerspektrum wurde die bifrontale Ableitung über einen Zeitraum von 61,44 sec. analysiert. Die entspricht 24 Einzelepochen. Im Vergleich zu Abbildung 29 (Powerspektrum vor Trauma) fällt eine geringe Abnahme der Power im Delta-Bereich (0 bis 3 Hz) auf.

TR 29 6 min p. Tr. bifrontal MAP: 159, ICP: 6, CPP: 153



POWER

[1 n uU = 2/Hz]

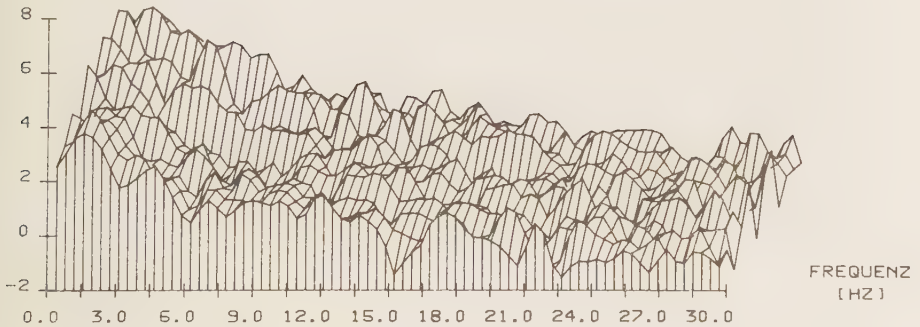


Abbildung 32:

EEG-Powerspektrum (Fast-Fourier-Transformation) des Versuches 29 6 min. nach Induktion der Kälteläsion. Bei diesem Versuch kam es nach dem Trauma nicht zur Entwicklung einer zerebralen Ischämie. Die dazugehörige analoge EEG-Ableitung ist ebenfalls abgebildet. Im Powerspektrum wurde die bifrontale Ableitung über einen Zeitraum von 61,44 sec. analysiert (24 Einzelepochen). Im Vergleich zu Abbildung 31 (Trauma) wird die Verminderung der Power des gesamten Spektrums deutlich.

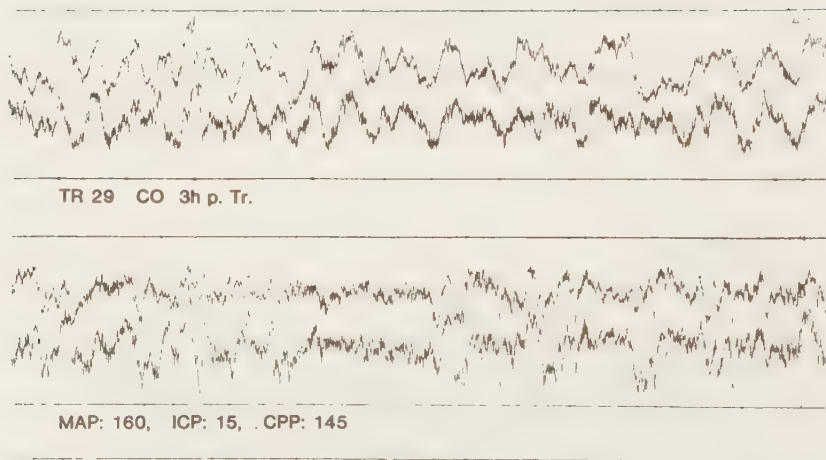


Abbildung 33:

EEG-Ableitung aus Versuch Nr. 29 mit 4 Kanälen 3 Stunden nach Induktion des Kältetraumas. Reihenfolge der Ableitungen von oben nach unten:
biparietal, Traumahemisphäre,
bifrontal,
bioccipital,
biparietal, Kontrollhemisphäre.
Amplitudenhöhe und Papiergeschwindigkeit entsprechen den Angaben im Bild 34.
Durch das Kältetrauma kam es zur Ausbildung deutlicher Delta-Aktivität.

Die Entwicklung des zerebralen Sekundärschadens führte somit zu Veränderungen des Elektroenzephalogramms. Wir finden in allen Kanälen, also nicht nur über der exponierten Hemisphäre ein Delta-Wellen betontes EEG. Diese Entwicklung ist besonders deutlich im Powerspektrum der bifrontalen Ableitungen in Abbildung 34 zu erkennen. Die Vergrößerung der Power ist im Delta-Wellenbereich besonders auffällig. Zu den höheren Frequenzen hin fällt die Power jäh ab. Die Hintergrundaktivität ist im Vergleich zu den früheren Ableitungen deutlich weniger geworden. In Abbildung 35 ist ein Powerspektrum einer biparietalen Ableitung der exponierten Seite 3 Stunden nach Trauma gezeigt. Es hat im Deltabereich eine noch höhere Power und einen noch stärkeren Verlust der Power in hohen Frequenzbereichen. Sechs Stunden nach Induktion des Kältraumas setzt sich dieser Vorgang fort. In allen 4 Kanälen ist eine Zunahme der Power im Delta-Bereich erkennbar (Abb. 36). Obgleich der intrakranielle Druck (ICP) weiter angestiegen ist, war der resultierende Perfusionsdruck von 115 mmHg ausreichend für die Durchblutung des Gehirns. Besonders deutlich ist die Delta-Wellendominanz in den biparietalen Ableitungen zu sehen, aber auch in den bifrontalen und bioccipitalen Ableitungen ist eine Verminderung der Beta-Aktivität bemerkbar. Die ausgeprägte Power der Delta-Wellen ist Ausdruck der sich entwickelnden Störung der Rindenaktivierung durch die *Formatio reticularis*. Das Powerspektrum der bifrontalen Ableitung 6 Stunden nach dem Trauma (Abb. 37) unterscheidet sich kaum von dem Befund 3 Stunden zuvor.

Aus dem Powerspektrum der biparietalen Ableitung der traumatisierten Hemisphäre 6 Stunden nach Läsion (Abb. 38) geht der Verlust der Beta-Aktivität - im Vergleich zur 3-Stunden-Ableitung - deutlich hervor, obgleich anhand des zerebralen Perfusionsdrucks keine Hinweise für eine Verschlechterung der Durchblutung ableitbar sind. Die EEG-Veränderungen sind nicht nur auf die exponierte Hemisphäre beschränkt. Bis zum Versuchsende 7 Stunden nach Trauma traten weitere Veränderungen des EEG nicht auf.

Auf Abbildung 39 sind die bisher gezeigten EEG-Veränderungen des Versuches Nr. 29 nochmals zusammengefasst dargestellt.

TR 29 3h p. Tr. bifrontal MAP: 160, ICP: 15, CPP: 145

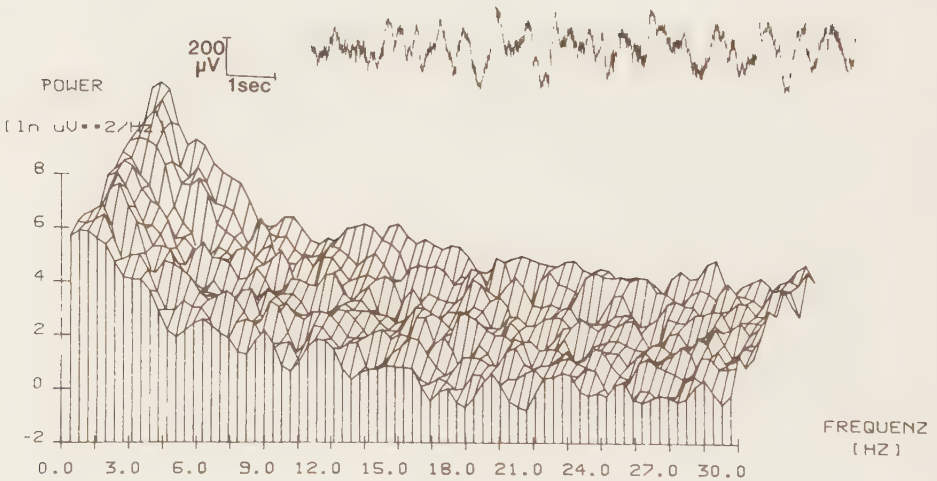


Abbildung 34:

EEG-Powerspektrum (Fast-Fourier-Transformation) des Versuchs Nr. 29 drei Stunden nach Induktion der Kälteläsion. Bei diesem Versuch kam es nach dem Trauma nicht zum zerebralen Kreislaufstillstand. Die dazugehörige analoge EEG-Ableitung ist ebenfalls abgebildet. Im Powerspektrum wurde die bifrontale Ableitung über einen Zeitraum von 61,44 sec. (24 Einzelepochen) analysiert. Die Entwicklung des zerebralen Sekundärschadens führte zu einem Delta-Wellen betonten Powerspektrum.

TR 29 3h p. Tr. biparietal/Trauma MAP: 160, ICP: 15, CPP: 145

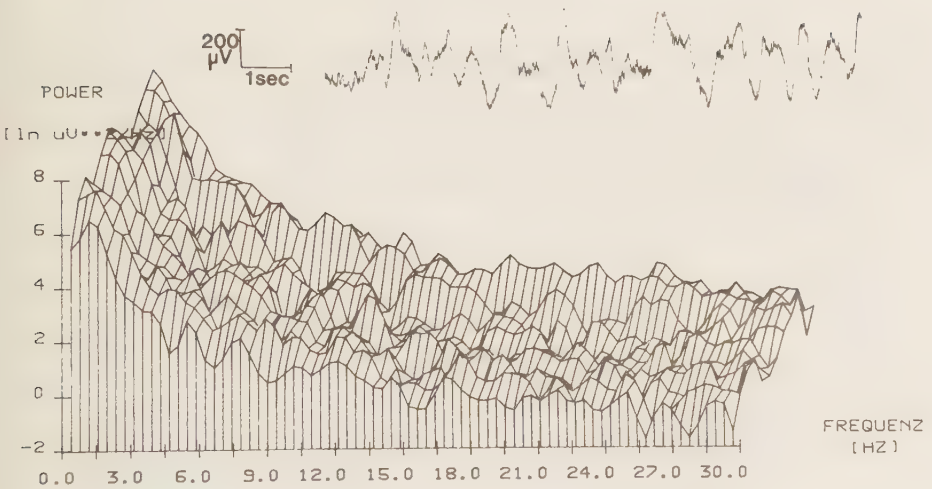


Abbildung 35:

EEG-Powerspektrum (Fast-Fourier-Transformation) des Versuches Nr. 29 drei Stunden nach Induktion des Kältetraumas. Bei diesem Versuch kam es nach dem Trauma nicht zur Entwicklung einer zerebralen Ischämie. Die dazugehörige analoge EEG-Ableitung ist ebenfalls abgebildet. Im Powerspektrum wurde die biparietale Ableitung der Traumahemisphäre über einen Zeitraum von 61,44 sec. analysiert. Dies entspricht 24 Einzelepochen. Es handelt sich um ein Delta-betontes Powerspektrum vergleichbar mit dem in Abbildung 34.

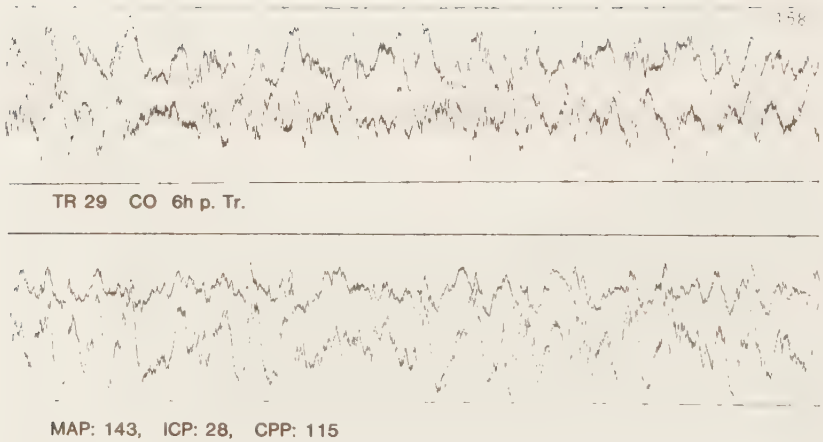


Abbildung 36:

EEG-Ableitung aus Versuch Nr. 29 mit 4 Kanälen 6 Stunden nach Induktion des Kältetraumas. Reihenfolge der Ableitungen von oben nach unten:
biparietal, Traumahemisphäre,
bifrontal,
bioccipital,
biparietal, Kontrollhemisphäre.
Amplitudenhöhe und Papiergeschwindigkeit entsprechen den Angaben im Bild 37. In allen 4 Kanälen ist ein vermehrtes Auftreten von Delta-Wellen erkennbar, obgleich der intrakranielle Druck nicht weiter angestiegen ist.

TR 29 6h p. Tr. bifrontal MAP: 143, ICP: 28, CPP: 115

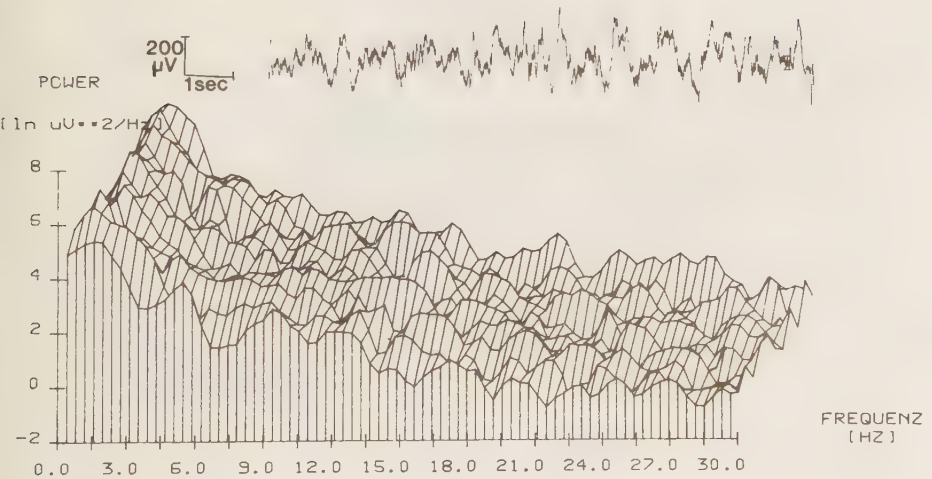


Abbildung 37:

EEG-Powerspektrum (Fast-Fourier-Transformation) des Versuches Nr. 29 sechs Stunden nach Induktion des Kältetraumas. Bei diesem Versuch kam es nach dem Trauma nicht zum zerebralen Kreislaufstillstand. Die dazugehörige analoge EEG-Ableitung ist ebenfalls abgebildet. Im Powerspektrum wurde die bifrontale Ableitung über einen Zeitraum von 61,44 sec. analysiert. Dies entspricht 24 Einzelepochen. Delta-Wellen-betontes Powerspektrum als Ausdruck der sich entwickelnden Störung der Rindenaktivierung durch die *Formatio reticularis*.

TR 29 6h p. Tr. biparietal/Trauma MAP: 143, ICP: 28, CPP: 115

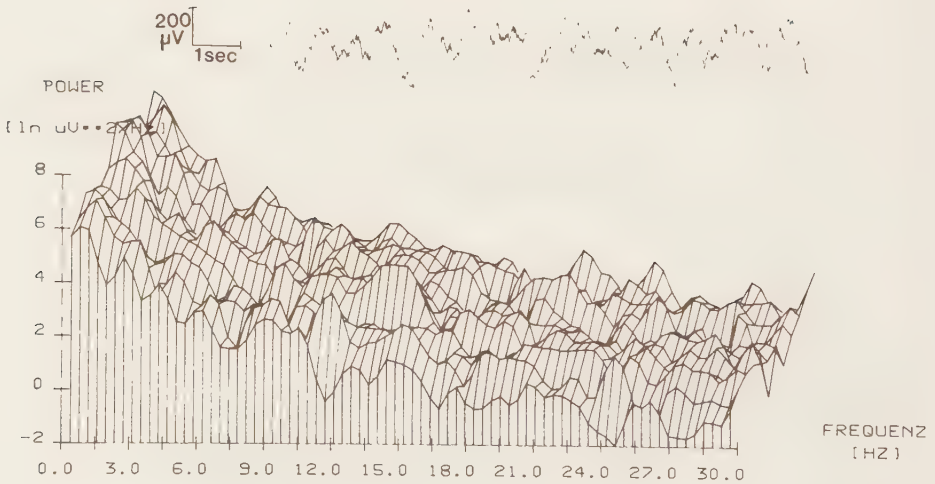


Abbildung 38:

EEG-Powerspektrum (Fast-Fourier-Transformation) des Versuches Nr. 29 sechs Stunden nach Induktion des Kältetraumas. Bei diesem Versuch kam es nach Trauma nicht zur Entwicklung einer zerebralen Ischämie. Die dazugehörige analoge EEG-Ableitung ist ebenfalls abgebildet. Im Powerspektrum wurde die biparietale Ableitung der Traumaseite über einen Zeitraum von 61,44 sec. analysiert. Dies entspricht 24 Einzelepochen. Es fällt eine weitere Rarifizierung der Beta-Aktivität im Powerspektrum auf. Die Power der langsamen Frequenzen dominiert.

TR 29 bifrontal

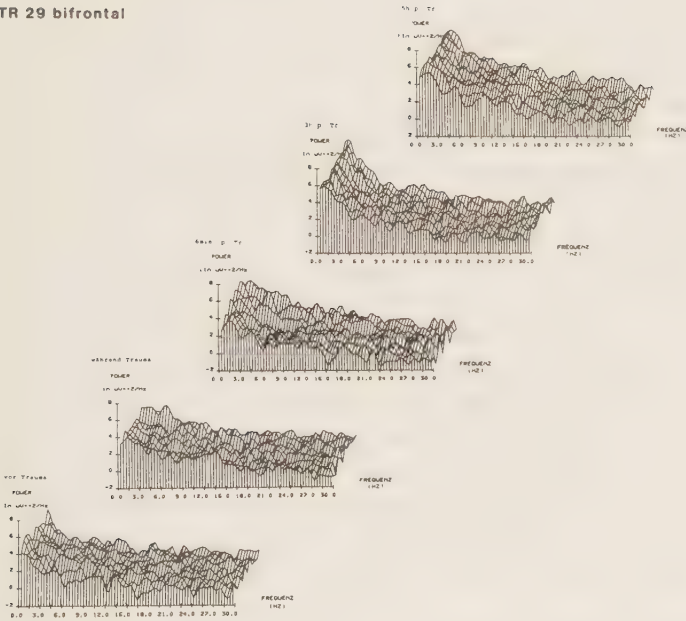


Abbildung 39:

EEG-Powerspektren (Fast-Fourier-Transformationen) des Versuches Nr. 29 nach Induktion des Kältetraumas. Bei diesem Versuch kam es nach dem Trauma nicht zur Entwicklung einer zerebralen Ischämie. Die Ausbildung des Delta-betonten Powerspektrums und eine Rarifizierung der schnellen Beta-Frequenzen ist zu sehen.

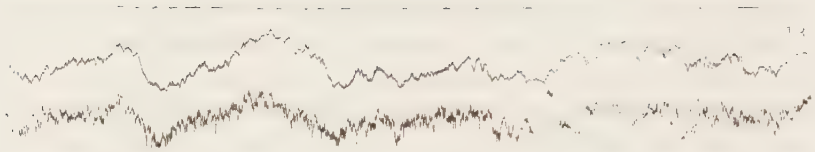
2. Verlauf eines ischämischen Versuches

Bereits eine Stunde nach Kältetrauma kommt es (Abb. 40) - besonders in der biparietalen Ableitung der exponierten Seite (ganz oben im Bild) - zu einer Verminderung der Beta-Aktivität. Die Amplituden der Beta-Wellen sind auch in den anderen Ableitungen niedriger geworden. Im Powerspektrum der bifrontalen Ableitung (Abb. 41) bemerkt man deutlich die Verringerung über dem gesamten Frequenzbereich. Der intrakranielle Druck war zu diesem Zeitpunkt auf 24 mmHg erhöht und stieg im Verlauf des Versuchs immer weiter an.

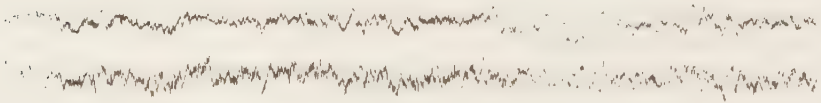
In Abbildung 42 ist der Befund fünf Stunden nach dem Trauma wiedergegeben. Der intrakranielle Druck war inzwischen auf 50 mmHg erhöht. Der mittlere arterielle Blutdruck betrug 101 mmHg. Dadurch fiel der zerebrale Perfusionsdruck mit 50 mmHg bereits auf einen kritischen Wert ab. Es ist anzunehmen, daß einige Hirnareale zu diesem Zeitpunkt nicht mehr ausreichend durchblutet waren. Wir fanden wieder eine ausgeprägte Delta-Aktivität besonders in der biparietalen Ableitung der exponierten Hemisphäre. Außer im Deltabereich war kaum Aktivität im Powerspektrum nachweisbar. In den drei anderen Ableitungen (Abb. 42) hingegen fand sich auch elektrische Aktivität mit höherer Frequenz (Powerspektrum, Abb. 43). Auch hier ist die besonders hohe Power im Deltabereich auffällig. Mit Ansteigen der Frequenz nimmt die Power ab. Besonders deutlich ist der Verlust der schnellen Komponenten im Beta-Wellenbereich von 20 und 30 Hz in Abbildung 44 fünf Stunden nach Trauma. Bemerkenswert ist hier eine vermehrte Aktivität zwischen 9 und 15 Hz durch sog. Alpha-Spindeln, die die Delta-Aktivitäten überlagern.

Abbildung 45 zeigt ein Powerspektrum einer bifrontalen Ableitung aus einer Versuchsphase 6 Stunden nach Trauma. Zu dieser Zeit war der intrakranielle Druck auf ca. 80 mmHg angestiegen. Eine ausreichende Perfusion des Gehirns war nicht mehr gewährleistet. Der zerebrale Perfusionsdruck war auf 30 mmHg gefallen und hatte somit die kritische Grenze von 40 mmHg unterschritten. In der Originalregistrierung ist der Zeitpunkt des Erlöschens der elektrischen Aktivität wiedergegeben. Das Powerspektrum verrät weitere Einzelheiten aus dieser terminalen Phase. Anfangs bestand eine ausgeprägte Delta-Aktivität, daran schloß sich eine totale elektrische Stille von etwa 20 Sekunden Dauer an, später erholte sich das

EEG nochmals für einen kurzen Zeitraum. Es ist auffällig, daß zunächst die Power im Delta-Bereich wiederkehrt und erst später die der schnelleren Frequenzen. Kurz darauf erlosch das EEG endgültig. In Abbildung 46 ist das Powerpektrum einer biparietalen Ableitung (Traumaseite) kurz vor Versuchsende 7 Stunden nach Traumainduktion wiedergegeben. Es ist nur noch ganz vereinzelte und geringe Aktivität im Deltawellenbereich zu erkennen. In der Originalregistrierung fanden wir ein Nulllinien-EEG. Langsame Schwankungen in der Originalregistrierung sind vermutlich Artefakte infolge der maschinellen Beatmung. Der zerebrale Perfusionsdruck war zu diesem Zeitpunkt nicht mehr wesentlich abgesunken. Dennoch wird er zu einer ausreichenden Perfusion des Hirngewebes nicht mehr genügt haben. In Abbildung 47 ist die sequenzielle Entwicklung des EEG-Powerspektrums der bifrontalen Ableitung nach Kältetrauma und Entwicklung einer zusätzlichen zerebralen Ischämie zusammengefasst. Man erkennt eine Zunahme der Delta-Power, die mit der Abnahme der Beta-Power einhergeht. Schließlich verschwindet 6 Stunden nach Trauma die Beta-Aktivität ganz.



TR 28 CO 1h p.Tr.



MAP: 120, ICP: 24, CPP: 96

Abbildung 40:

EEG-Ableitung aus Versuch Nr. 28 mit 4 Kanälen 1 Stunde nach Induktion des Kältetraumas. Reihenfolge der Ableitungen von oben nach unten:

biparietal, Traumahemisphäre,

bifrontal,

bioccipital,

biparietal, Kontrollhemisphäre.

Amplitudenhöhe und Papiergeschwindigkeit entsprechen den Angaben in Bild 41. Bereits 1 Stunde nach Kältetrauma fällt in der biparietalen Ableitung der exponierten Seite (ganz oben im Bild) die Verarmung der Beta-Aktivität auf. Die Amplituden der Beta-Wellen sind auch in den anderen Ableitungen niedriger geworden.

TR 28 1h p. Tr. bifrontal MAP: 120, ICP: 24, CPP: 96

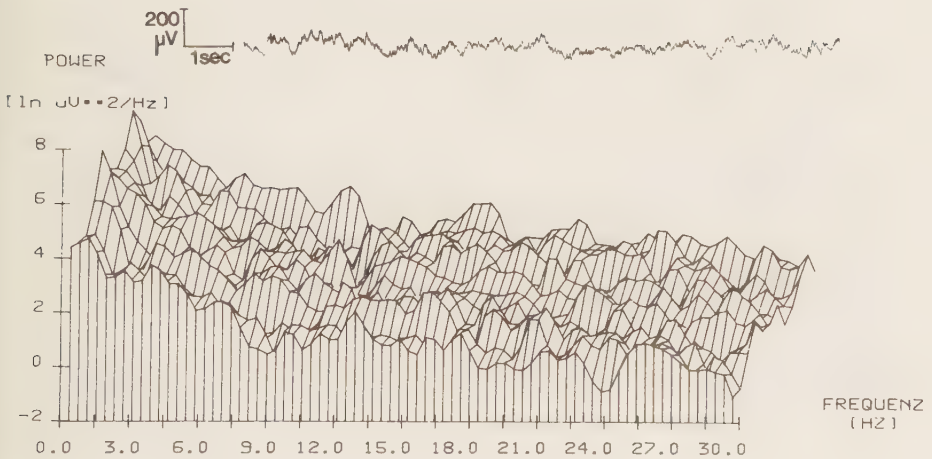


Abbildung 41:

EEG-Powerspektrum (Fast-Fourier-Transformation) des Versuches Nr. 28 eine Stunde nach Induktion des Kältetraumas. Bei diesem Versuch kam es nach dem Trauma zur Entwicklung einer zerebralen Ischämie. Die dazugehörige analoge EEG-Ableitung ist ebenfalls abgebildet. Im Powerspektrum wurde die bifrontale Ableitung über einen Zeitraum von 61,44 sec. analysiert. Dies entspricht 24 Einzelepochen. Das Powerspektrum unterscheidet sich von Abbildung 29 durch eine erhöhte Power im Delta-Theta-Frequenzbereich.

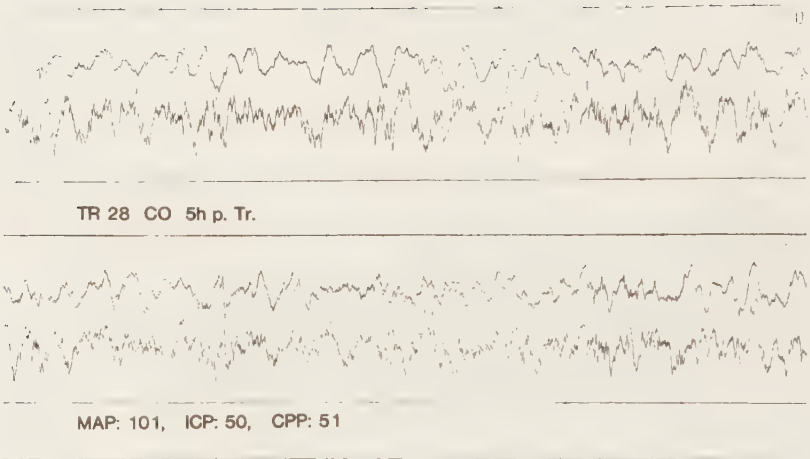


Abbildung 42:

EEG-Ableitung aus Versuch Nr. 28 mit 4 Kanälen 5 Stunden nach Induktion des Kältetraumas. Reihenfolge der Ableitungen von oben nach unten:

biparietal, Traumahemisphäre,

bifrontal,

bioccipital,

biparietal, Kontrollhemisphäre.

Amplitudenhöhe und Papiergeschwindigkeit entsprechen den Angaben in Bild Nr. 43. Ausgeprägte Delta-Aktivität, besonders in der biparietalen Ableitung der Traumahemisphäre und der bioccipitalen Ableitung.

TR 28 5h p. Tr. bifrontal MAP: 101, ICP: 50, CPP: 51

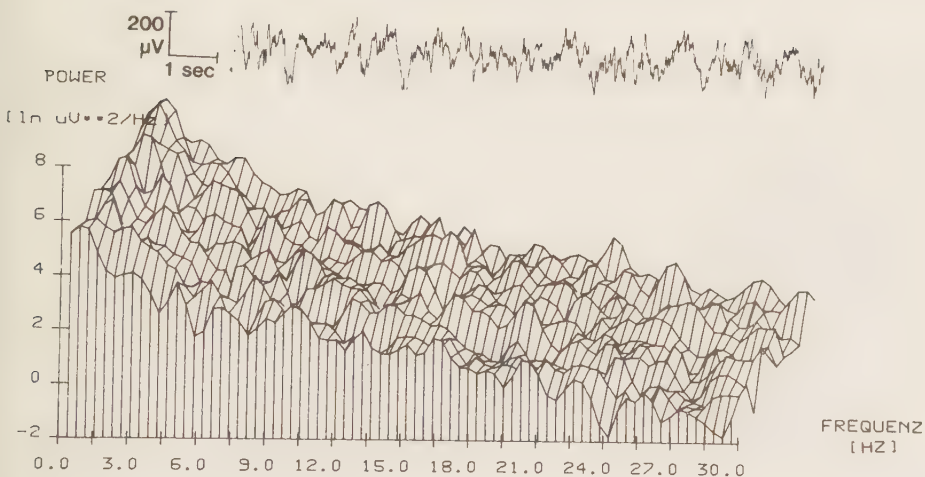


Abbildung 43:

EEG-Powerspektrum (Fast-Fourier-Transformation) des Versuches Nr. 28 fünf Stunden nach Induktion des Kältetraumas. Bei diesem Versuch kam es nach Trauma zur Entwicklung einer zerebralen Ischämie. Die dazugehörige analoge EEG-Ableitung ist ebenfalls abgebildet. Im Powerspektrum wurde die bifrontale Ableitung über einen Zeitraum von 61,44 sec. analysiert. Dies entspricht 24 Einzelepochen. Auffallend ist die hohe Power im Delta-Bereich und die niedrige Power der schnellen Beta-Frequenzen.

TR 28 5h p. Tr. biparietal/Trauma MAP: 101, ICP: 50, CPP: 51

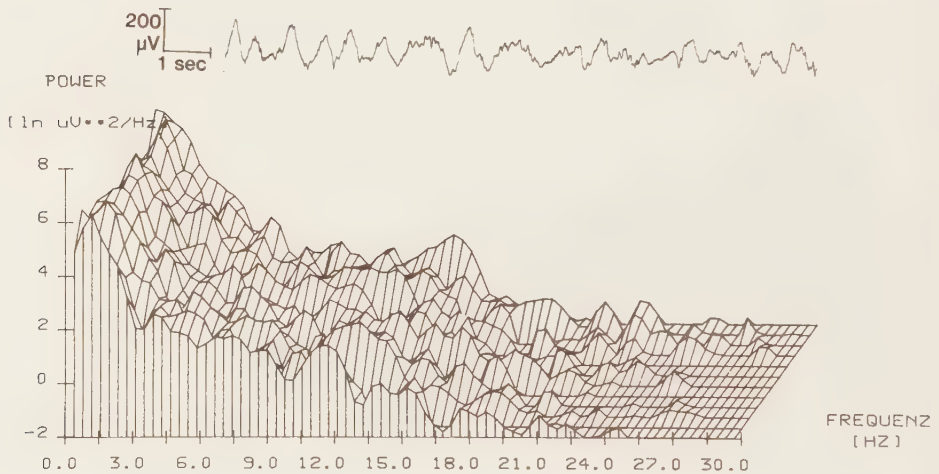


Abbildung 44:

EEG-Powerspektrum (Fast-Fourier-Transformation) des Versuches Nr. 28 fünf Stunden nach Induktion des Kältetraumas. Bei diesem Versuch kam es nach Trauma zum zerebralen Kreislaufstillstand. Die dazugehörige analoge EEG-Ableitung ist ebenfalls abgebildet. Im Powerspektrum wurde die biparietale Ableitung der Trauma-seite über einen Zeitraum von 61,44 sec. analysiert. Dies entspricht 24 Einzelpochen. Im Vergleich zur Abbildung 43 des gleichen Versuchstieres und gleicher Versuchsphase zeigt sich noch deutlicher die Verminderung der Power im Beta-Frequenz-Bereich.

TR 28 6h p. Tr. bifrontal MAP: 118, ICP: 78, CPP: 40

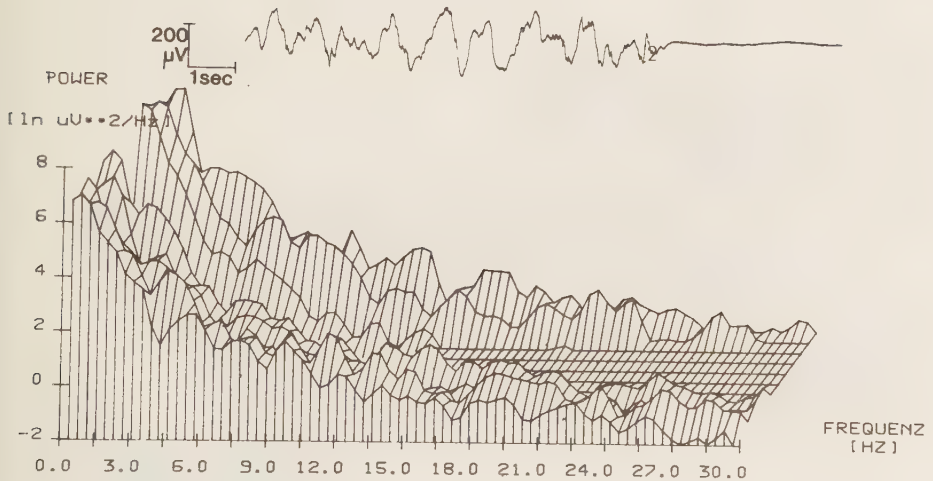


Abbildung 45:

EEG-Powerspektrum (Fast-Fourier-Transformation) des Versuches Nr. 28, s.a. Abb. 40-44, sechs Stunden nach Induktion des Kältetraumas. Bei diesem Versuch kam es nach Trauma zur Entwicklung einer zerebralen Ischämie. Die dazugehörige analoge EEG-Ableitung ist ebenfalls abgebildet. Im Powerspektrum wurde die bifrontale Ableitung über einen Zeitraum von 61,44 sec. analysiert. Dies entspricht 24 Einzelepochen. Das Powerspektrum gibt Aufschluß über den zeitlichen Verlauf dieser Hirnstromableitung. Anfangs besteht noch ausgeprägte Delta-Aktivität. Daran schließt sich eine etwa 20 sec. dauernde elektrische Stille an. Später erholte sich das EEG nochmals für kurze Zeit. Interessant ist, daß zuerst die langsamen Frequenzen des Delta-Bereiches und später erst die schnelleren Anteile wieder auftauchen. Kurz darauf erlischt das EEG endgültig.

TR 28 7h p. Tr. biparietal MAP: 107, ICP: 78, CPP: 29

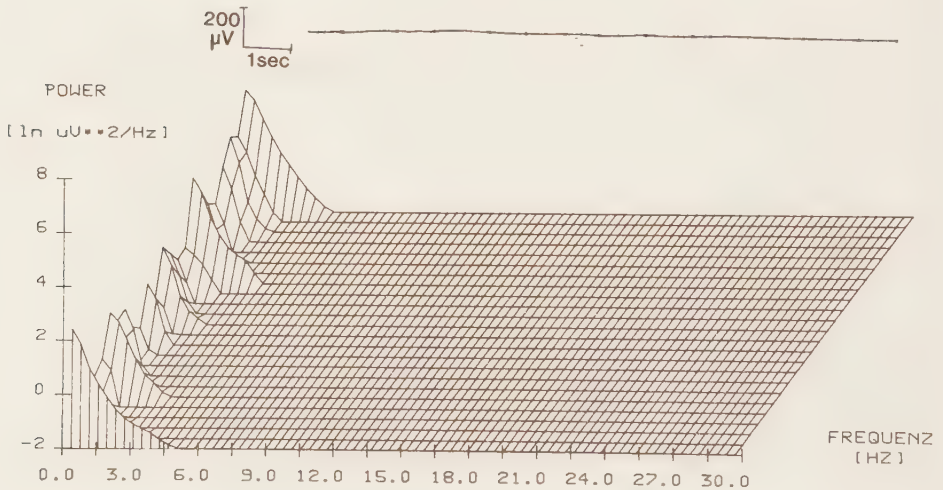


Abbildung 46:

EEG-Powerspektrum (Fast-Fourier-Transformation) des Versuches Nr. 28 sieben Stunden nach Induktion des Kältetraumas mit zerebralem Kreislaufstillstand. Die dazugehörige analoge EEG-Ableitung ist ebenfalls abgebildet. Im Powerspektrum wurde die biparietale Ableitung über einen Zeitraum von ungefähr 600 sec. analysiert. Dies entspricht 24 Einzelepochen von 25 sec. Es handelt sich um das Powerspektrum eines Null-Linien-EEGs. Die geringe Power im Deltaband entspricht Artefakten infolge der maschinellen Beatmung.

TR28 bifrontal

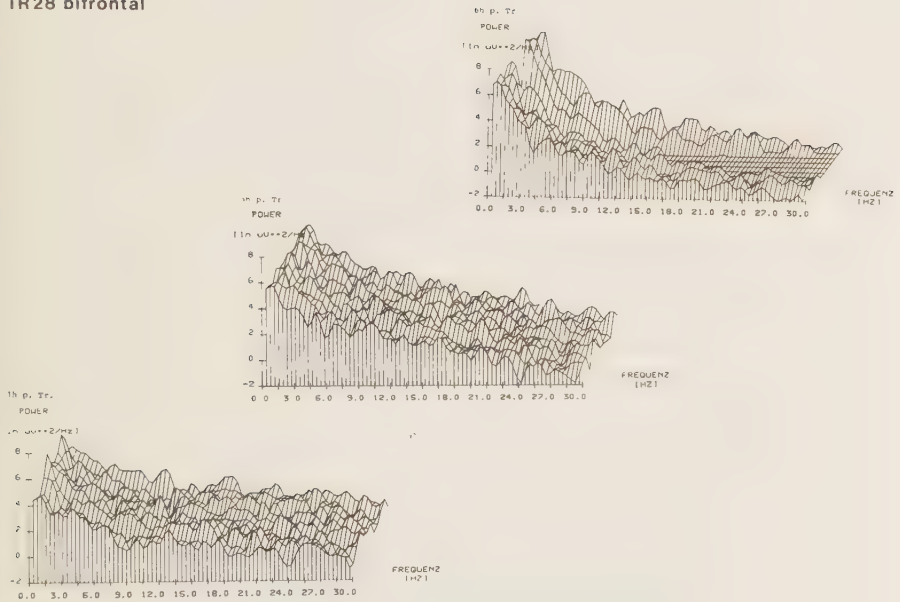
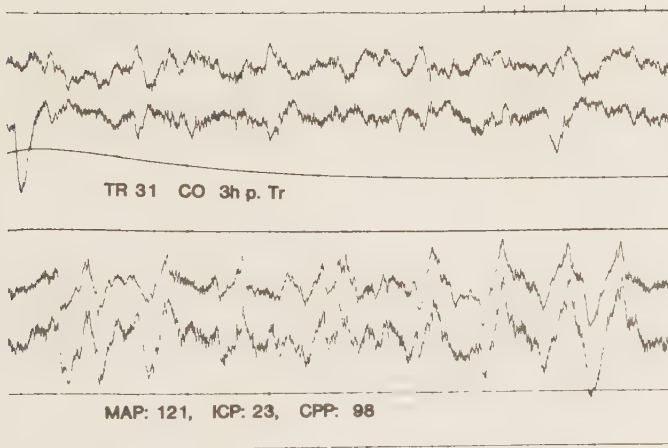


Abbildung 47:

EEG-Powerspektren einer Katze nach fokaler Kälteläsion mit ischämischem Versuchsverlauf. Die Einzeldarstellungen wurden jeweils über eine Ableitungsdauer von 61,44 sec. gewonnen. Man erkennt eine Zunahme der Delta-Power, die mit der Abnahme der Beta-Power einhergeht. Schließlich verschwindet 6 Stunden nach dem Trauma die Beta-Aktivität ganz.

3. Verlauf eines Versuches mit Alpha-Aktivierung

Eine Originalregistrierung des Versuchs Nr. 31 mit Powerspektrum einer bifrontalen Ableitung 3 Stunden nach dem Trauma ist in Abbildung 48 zusammengefaßt. Der intrakranielle Druck war mit 23 mmHg bereits mäßig erhöht, der zerebrale Perfusionsdruck war jedoch ausreichend. Die Originalregistrierung läßt keine Besonderheiten erkennen. Es herrscht ein Delta-Wellen-EEG vor. In der Spektralanalyse fällt die Konstanz der Power im Bereich der Theta-, Alpha- und Beta-Frequenzen auf. Die Power im Bereich der Delta-Frequenzen war erwartungsgemäß groß. Fünf Stunden nach Trauma finden sich kaum Änderungen in der analogen EEG-Ableitung (obere Bildhälfte der Abbildung 49). Der zerebrale Perfusionsdruck war konstant geblieben. Im Powerspektrum deutet sich jedoch eine entscheidende Veränderung an. Neben der typischen Aktivitätsdominanz im Delta-Bereich findet sich eine Aktivierung im Alpha-Bereich zwischen 12 und 15 Hz. Ohne Fast-Fourier-Transformation der analogen EEG-Ableitung wäre die Alpha-Aktivierung kaum zu erkennen gewesen. Zwei Stunden später, sieben Stunden nach Induktion des Kältetraumas kurz vor Versuchsende wurde das Powerspektrum von Abbildung 50 aufgenommen. Die fortlaufende Registrierung in Abbildung 50 betrug diesmal 10 Minuten, die Zeitachseneinteilung entspricht hier ca. 25 Sekunden. Die Power im Alpha-Bereich der bifrontalen Ableitung ist noch ausgeprägter. Nun sind auch in der Originalkurve Alpha-Frequenzen hoher Amplitude zu erkennen. In der späteren Phase der Spektralanalyse fällt die Power in praktisch allen Frequenzen auf 0 ab, das EEG wird isoelektrisch, weil der Versuch durch Entblutung des Tieres beendet wurde. In Abbildung 51 ist die Entwicklung der Alpha-Aktivierung des gleichen Versuches (Nr. 31) mit nicht-ischämischem Verlauf im Zusammenhang zwischen 3 - 7 Stunden nach Induktion der Kälteläsion dargestellt. Die Angaben der Power auf der y-Achse sind diesmal linear, um das Auftreten der Veränderungen im Alpha-Bereich hervorzuheben.



TR 31 3h p. Tr. bifrontal MAP: 121, ICP: 23, CPP: 98

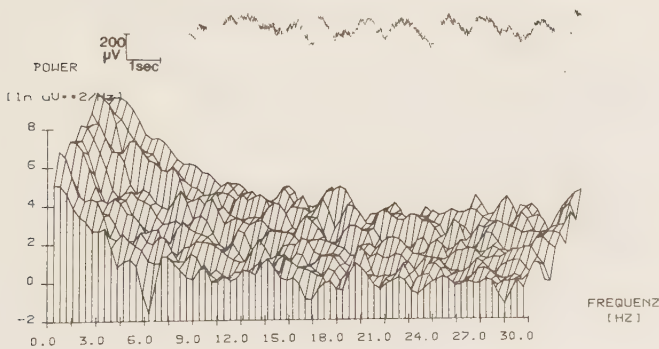


Abbildung 48:

EEG-Ableitung und Power-Spektrum (Fast-Fourier-Transformation) aus Versuch Nr. 31 mit 4 Kanälen 3 Stunden nach Induktion des Kältetraumas. Im Powerspektrum wurde die bifrontale (fro. r/l) Ableitung über einen Zeitraum von 61,44 sec. analysiert. In der Originalregistrierung herrscht ein Delta-Wellen-EEG vor. In der Spektralanalyse fällt die Konstanz der Power im Bereich der Theta-, Alpha- und Beta-Frequenzen auf. Die Power im Bereich der Delta-Frequenzen war erwartungsgemäß groß.

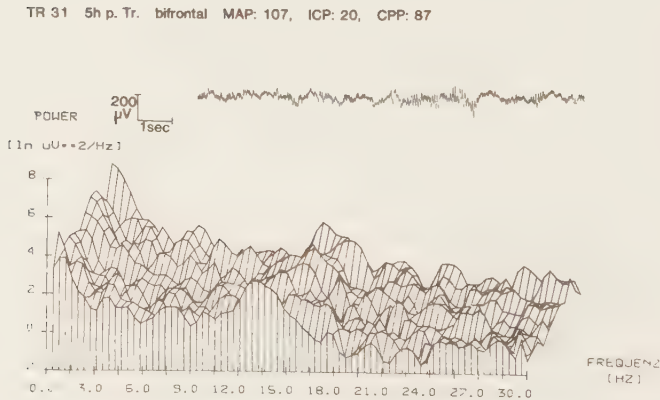
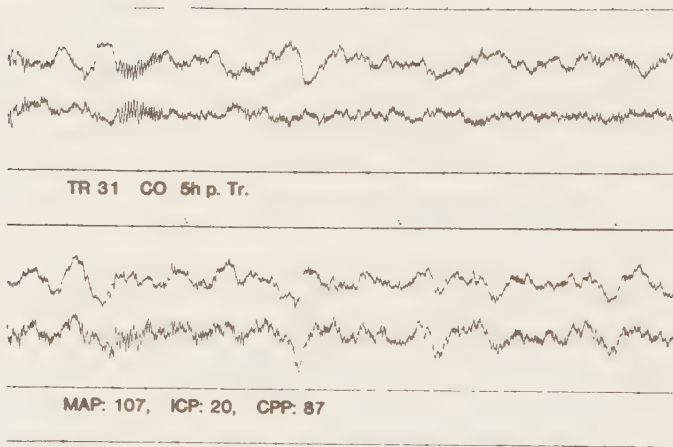
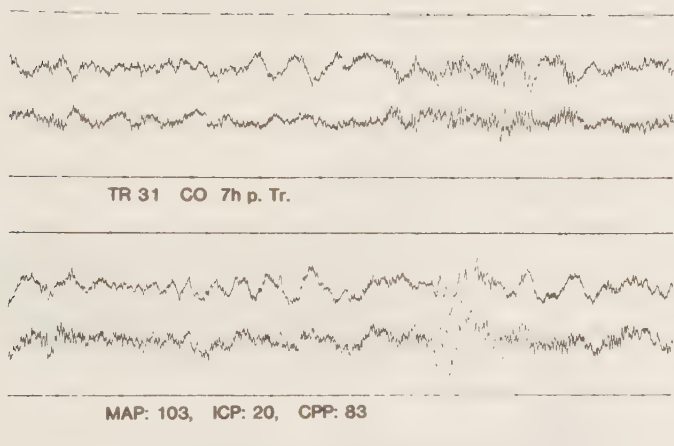


Abbildung 49:

EEG-Ableitung und Powerspektrum (Fast-Fourier-Transformation) aus Versuch Nr. 31 mit 4 Kanälen 5 Stunden nach Induktion des Kältetraumas. Im Powerspektrum wurde die bifrontale (fro. r/l) Ableitung über einen Zeitraum von 61,44 sec. analysiert. Die Originalregistrierung zeigt 5 Stunden nach dem Trauma kaum Änderungen gegenüber Abbildung 48. Im Powerspektrum finden wir eine typische Aktivitätsvermehrung im Alpha-Bereich zwischen 12 und 15 Hz.



TR 31 7h p. Tr. bifrontal MAP: 103, ICP: 20, CPP: 83

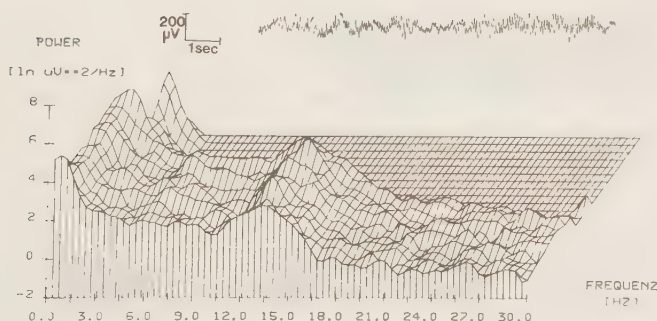


Abbildung 50:

EEG-Ableitung und Powerspektrum (Fast-Fourier-Transformation) aus Versuch Nr. 31 mit 4 Kanälen 7 Stunden nach Induktion des Kältetraumas. Im Powerspektrum wurde die bifrontale (fro. r/l) Ableitung über einen Zeitraum von ca. 600 sec. analysiert. Eine horizontale Linie (Epoche) des Spektrums entspricht hier etwa 25 sec. In der Originalregistrierung überwiegt ein Delta-betontes EEG mit einzelnen eingestreuten Alpha-Spindeln. Die Power im Alpha-Bereich des Spektrums der bifrontalen Ableitung ist im Vergleich zu Abbildung 49 noch ausgeprägter.

TR 31 bifrontal

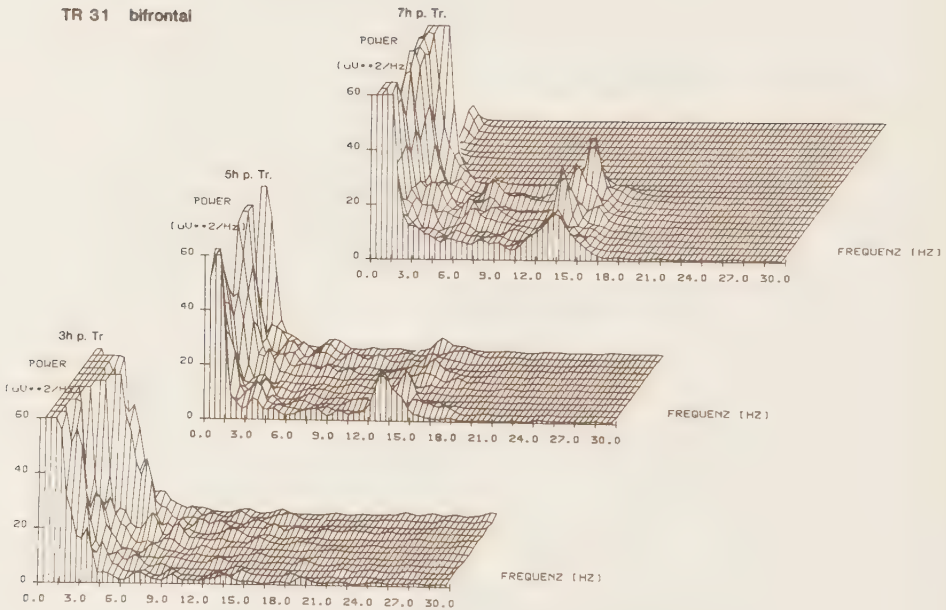


Abbildung 51:

EEG-Powerspektren einer Katze drei, fünf und sieben Stunden nach fokaler Kälteläsion mit nicht-ischämischem Versuchsverlauf. Die Einzeldarstellungen unten und in der Mitte zeigen ein Ableitungsintervall von ca. 60 sec., die Darstellung oben entspricht einer Ableitung von ca. 600 sec. Dauer. Durch Entbluten (siehe Abbildung oben) kam es zum Verlust der Power in allen Frequenzen. Das Auftreten der Alpha-Dominanz ist deutlich nach 5 und 7 Stunden erkennbar. Es wurde hier eine lineare Darstellung des Powerspektrums gewählt um die Alpha-Aktivierung besonders deutlich zu machen.

4. Statistik der EEG-Daten

In Abbildung 52 sind die quantitativen Werte der EEG-Power der bifrontalen Ableitung in $\mu V^2 / Hz$ der Hauptfrequenzen aus allen Versuchen 1, 3 und 6 Stunden nach Trauma dargestellt. Wie in den meisten Spektrogrammen wurde ein logarithmischer Maßstab gewählt. Durchgezogene Linien repräsentieren nicht-ischämische Verläufe, ischämische Versuche sind gestrichelt wiedergegeben.

Eine Stunde nach Trauma fällt bei den ischämischen Versuchsverläufen ein etwas höherer Absolutwert der Power im Vergleich zu den nicht-ischämischen Verläufen auf. Die Unterschiede sind jedoch nicht signifikant. Der Unterschied der Power zwischen dem Delta-Band und den höheren Frequenzen ist besonders eindrucksvoll. Nicht nur bei ischämischen, sondern auch bei nicht-ischämischen Versuchen fiel die Power in den mittleren Frequenzanteilen (Alpha_1 , Alpha_2 , und Beta_1) ab. Die Power der schnellen Beta_1 - und besonders Beta_2 -Frequenzen war fast 100 mal geringer als die im Delta-Bereich.

Drei Stunden nach Trauma war in den ischämischen Versuchen die EEG-Power in langsameren und mittleren Frequenzen (Delta-Alpha_2) durchwegs niedriger als in den nicht-ischämischen Versuchen. Die Unterschiede sind erkennbar, jedoch nicht statistisch signifikant. In den nicht-ischämischen Versuchen war die Power in allen Frequenzbändern zu dieser Zeit nach Trauma wieder leicht gestiegen. Das selbe gilt für die Power der schnellen EEG-Frequenzen ($\text{Beta}_1 - \text{Beta}_3$).

Sechs Stunden nach Trauma bot sich ein verändertes Bild. Die Power in den Delta- und Theta-Frequenzen der nicht-ischämischen Versuchsverläufe war höher als die 1 oder 3 Stunden nach Trauma, während die Power der Alpha-Frequenzen konstant blieb. Es kam nur zu einer geringen Verminderung der Power. Bei den ischämischen Versuchen hingegen waren alle Frequenzbänder von einer Abnahme der Power betroffen, besonders deutlich jedoch die der mittleren und schnellen Frequenzbereiche (Alpha_1 , Alpha_2 , $\text{Beta}_1 - \text{Beta}_3$). Die Power der Delta-Frequenzen zwischen den ischämischen und nicht-ischämischen Versuchsverläufen unterschied sich nicht signifikant. Signifikante Unterschiede ergaben sich hingegen für die Beta_3 - ($p < 0,02$), Theta - ($p < 0,05$), Alpha_2 - und Beta_2 - ($p < 0,002$), Alpha_1 - und Beta_1 -Frequenzen ($p < 0,001$).

In Abbildung 53 ist die Power in allen Frequenzbändern der bifrontalen Ableitung

6 Stunden nach Trauma in Prozent der Power abgebildet, die eine Stunde nach Traumainduktion errechnet wurde. In den Verläufen ohne zusätzliche Ischämie wurde 6 Stunden nach der Läsion in keinem Frequenzbereich ein Unterschreiten der Power unter den Referenzwert (1 Stunde nach Trauma gefunden). Die Power im Theta- und Alpha-Bereich stieg sogar auf Werte über 150 % an. Dennoch muß aus der überdurchschnittlichen Zunahme der Power im Deltabereich auf ca. 400 % ein Vorliegen von Störungen der Hirnrindenaktivierung durch den Hirnstamm angenommen werden. Bei ischämischen Versuchen war die Power im Delta-Frequenzbereich kaum stärker angestiegen, dafür kam es zu einem drastischen Verlust in den hohen Frequenzen, insbesondere in den Alpha- und Beta-Banden. Die Unterschiede zu den Befunden aus den nicht-ischämischen Versuchsverläufen sind statistisch nicht signifikant.

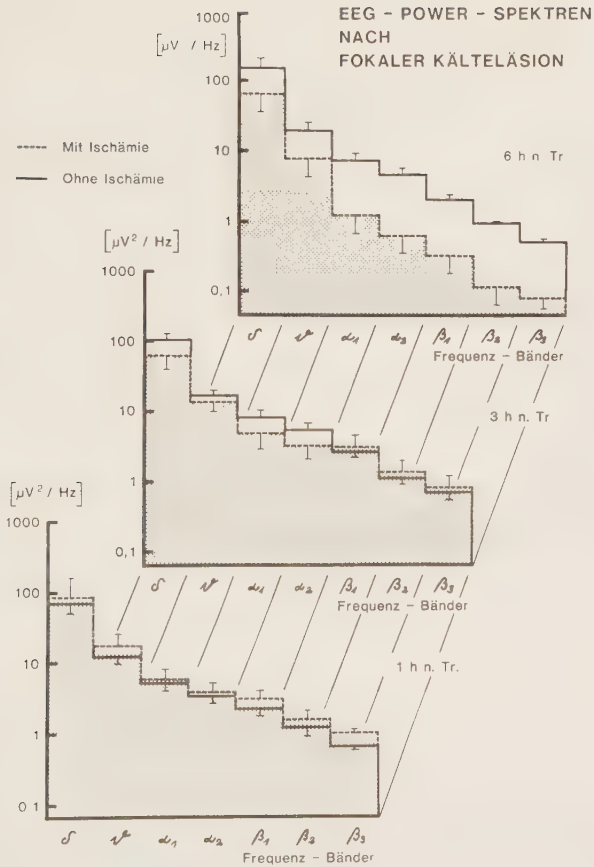


Abbildung 52:

Numerische Mittelwerte ($\bar{x} \pm s_{\bar{x}}$) der aus der bifrontalen Ableitung ermittelten EEG-Power der verschiedenen Frequenzbänder zu verschiedenen Zeiten nach dem Trauma (1-6 Stunden) von allen Versuchstieren. Ischämische und nicht-ischämische Verläufe sind unterschiedlich dargestellt. Die Auswirkung der sekundären zerebralen Ischämie auf die EEG-Power wird erst 6 Stunden nach Trauma erkennbar.

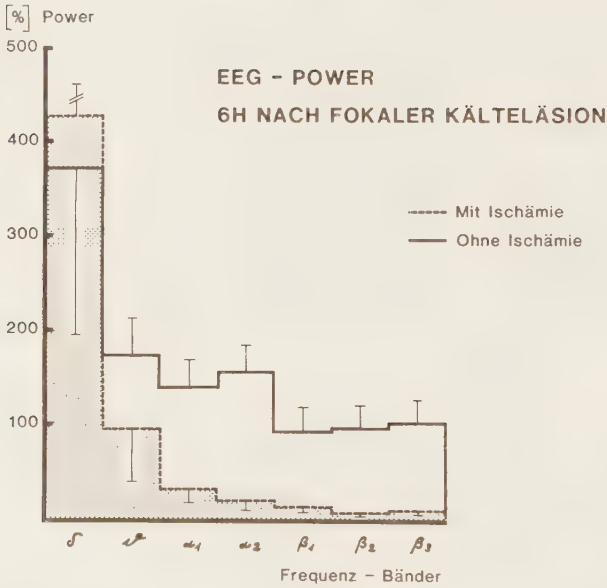


Abbildung 53:

Verlauf der EEG-Power in den verschiedenen Frequenzen nach bifrontaler Ableitung in Prozent des 1 Stunde nach Trauma ermittelten Referenzwertes (= 100 %) bei Versuchstieren mit und ohne ischämischen Verlauf.

D. DISKUSSION

I. Methodik

1. Auswahl der Versuchstiere

Es wurden Katzen als Versuchstiere ausgewählt, weil:

1. die Kontrolle der wichtigsten physiologischen Parameter relativ leicht möglich ist, z.B. MAP und ICP.
2. die Abnahme eines gewissen Quantums von Blutproben, z.B. zur Bestimmung der Blutgase und der Konzentrationen der freien Fettsäuren im Plasma für die Untersuchungen notwendig war.
3. das Gehirn der Versuchstiere groß genug ist, um eine einwandfreie Trennung des Untersuchungsmaterials (perifokales Ödem-, traumatisiertes - und Kontrollgewebe) vornehmen zu können.
4. eine ausreichende Drainage von Ödemflüssigkeit für analytische Zwecke gewährleistet ist.

2. Gefrierfixation des Gehirns

KERR (1935) erkannte als erster, daß es für Stoffwechseluntersuchungen wichtig ist, das einzufrierende Gehirn so lange wie möglich mit oxygeniertem Blut zu perfundieren, um die Messung von Artefakten zu vermeiden. Er überschüttete deshalb das Gehirn in-situ mit flüssigem Stickstoff. Dabei konnte er beobachten, daß die Tiere während des Friervorganges hyperventilierten. Deshalb wurden die Versuchstiere beatmet. RICHTER und DAWSON (1948) untersuchten Einzelheiten des Gefriervorganges des Gehirns bei Oberflächenkühlung. Sie beobachteten, daß die Zirkulation der tiefer gelegenen Strukturen lange erhalten bleibt. PONTEN et al., (1973) und WELSH und RIEDER (1978) entwickelten die Methode des "in-situ" Frierens oder auch "funnel-freezing" genannt weiter. Auf diese Weise gewonnene Phosphokreatin-Konzentrationen (PC) waren höher, Adenosinmonophosphat (AMP) waren niedriger. Ein Vergleich verschiedener Fixiermethoden des Gehirns für Untersuchungen der energiereichen Metabolite zeigt, daß die Methode des "funnel-

freezing" allen anderen Techniken überlegen ist (Lust et al., 1980). Deshalb wurde sie auch bei unseren Versuchen angewandt.

3. Mikromethode zur Bestimmung der freien Fettsäuren

Untersuchungen über freie Fettsäuren im Gehirn wurden bisher nur mit Extrakten von Hirnhomogenaten durchgeführt (Bazan, 1970, 1976a,b; Bazan et al., 1971; Yoshida et al., 1980, 1982; Shiu et al., 1983; Gardiner et al., 1981; Rehncren et al., 1982). Durch Verwendung der interstitiellen Ödemdrainage nach GAZENDAM et al., (1979) gelang es erstmals, direkt vasogene Ödemflüssigkeit zu untersuchen (s. Methodik). Am Ende der Drainage bzw. nach vollständiger Füllung des Sammelkatheters wurde die Ödemflüssigkeit bei -70°C aufbewahrt. Es ist jedoch nicht ganz auszuschließen, daß während der Drainage selbst, die bei Raumtemperatur stattfand, die Konzentrationen der freien Fettsäuren geringfügig verändert wurden. Da für die Messung nur etwa 6-8 μl Ödemflüssigkeit zur Verfügung standen, mußten wichtige Anpassungen der Methode vorgenommen werden. Die Extraktionsmethode nach FOLCH et al., (1957) erwies sich in eigenen Vorversuchen mit Liquor oder Plasma als ungeeignet. Mit diesem Verfahren wird das Probengut in einem Methanol-NaCl-Gemisch suspendiert. In den Konzentrationsverhältnissen, die FOLCH angibt, kam es zur mangelhaften Trennung der fett- und wasserlöslichen Phasen und damit zu einer unzuverlässigen Anreicherung der Fettsäuren in der lipidlöslichen Phase. Die Methode nach DOLE und MEINERTZ (1960; s. Methodik) gewährleistet eine bessere Phasentrennung. Es wurde zudem eine Modifikation der Reagenzienzugabe erforderlich, weil die Beimengung des C15:0-Standards in Methanol zu den Proben das Gemisch großflockig ausfällte. Die geringen Konzentrationen der Fettsäuren im Probengut erforderten die Durchführung der Messung im höchsten Empfindlichkeitsbereich des Gaschromatographen. Dadurch kam es zum Auftreten von Störpeaks im Chromatogramm. Die Störpeaks mußten identifiziert und eliminiert werden, da die Retentionszeiten zu stark variierten. Dadurch konnte eine Identifizierung der einzelnen Fettsäuren vom Rechner nicht mehr durchgeführt werden. Als Störquelle wurden Kunststoffe gefunden, aus denen z.B. die Reaktionsgefäße hergestellt waren. Die enthaltenen Weichmacher wurden in die Meßlösung abgegeben und in der Messung miterfaßt. Es war zu vermuten, daß

die Weichmacher nach längerem Kontakt mit Diazomethan gelöst wurden. Sie traten als Störpeaks im Bereich von C16:0 und C18:0 (Palmitinsäure und Stearinsäure) auf. Aus diesen Gründen wurde dazu übergegangen, hochgereinigte Glasware zur Probenaufbereitung und -aufbewahrung zu verwenden. Ein anderes Problem war die Flüchtigkeit des Essigsäureäthylesters, in welchem das Probenmaterial nach Beendigung der Aufbereitung gelöst wurde. Diesem Problem konnte durch luftdichten Verschuß der Gefäße und Kühlung begegnet werden. Die Ergebnisse der Fettsäurebestimmung mit Gaschromatographie wurden in Stichproben durch Massenspektrometrie kontrolliert und gesichert.

4. Die Kälteläsion als Modell des traumatischen Hirnschadens

Ein wichtiges Ziel dieser Experimente war, mit der Technik der interstitiellen Flüssigkeitsdrainage des Gehirns (Gazendam et al., 1979) vasogene Ödemflüssigkeit zu gewinnen, um die Liberierung von freien Fettsäuren an die extrazelluläre Ödemflüssigkeit zu untersuchen.

Das von CLASEN et al., (1953) und KLATZO et al., (1958) eingeführte Modell der fokalen Kälteläsion ist gut geeignet, die oben gestellte Frage zu untersuchen. Mit Einschränkungen entspricht die Kälteläsion dem Kontusionsherd beim Schädel-Hirntrauma. Die fokale Vereisung der Hirnrinde erzeugt ein nekrotisches Gewebsareal. In diesem Bereich ist die Blut-Hirn-Schrankenfunktion aufgehoben. Wegen der Schädigung bzw. Zerstörung der Gefäße ist auch die Blutversorgung in der Nachbarschaft des irreversibel zerstörten Nekrosefokus gefährdet. Aus dem Nekroseherd kommt es wahrscheinlich zur Freisetzung proteolytischer Enzyme (Clendenen et al., 1978) und anderer schädigender Substanzen, sog. Mediatoren. Die Blut-Hirn-Schrankenstörung hat den Einstrom eines eiweißreichen Exudates in das Parenchym zur Folge, das sich durch "bulk-flow" vor allem im Marklager ausbreitet (Reulen et al., 1976, 1978). Die Schrankenstörung allein reicht jedoch zur Erklärung der Ausbreitung des Ödems vermutlich nicht aus. RAPOPORT et al., (1976) und NAGY et al., (1979) konnten nach reversibler Eröffnung der Blut-Hirn-Schranke durch Infusion einer hyperosmolaren Lösung in die A. carotis interna keine Zunahme des Wassergehalts oder Elektrolytveränderungen im Hirnparenchym beobachten als Hinweis für die Entwicklung eines Hirnödems. Unter diesen

Bedingungen kommt es nicht zu einer Schädigung des Parenchyms. Es ist deshalb wahrscheinlich, daß die Kombination von Blut-Hirn-Schrankenstörung mit Gewebsnekrose für die Entstehung des Hirnödems erforderlich ist. Der Nekrosefokus und seine unmittelbare Umgebung sind der Ausgangsort des Ödems. Das den Fokus umgebende zunächst vitale Parenchym könnte durch die Freisetzung und Aktivierung neurotoxischer Substanzen sekundär irreversibel geschädigt werden (Baethmann et al., 1985, Mchedlishvili, 1986). ASTRUP et al., (1981) prägten für das einen ischämischen Nekroseherd umgebende Gewebe den Begriff "Penumbra". Die Zellen der Penumbrazone sind zwar vital, jedoch durch die vom nekrotischen Fokus ausgehende Mikrozirkulationsstörung in ihrer Funktion gehemmt. Zusätzlich können toxische, vom Fokus in das perifokale Gewebe austretende Mediatorsubstanzen eine Bedrohung für diese Zellen darstellen (Baethmann et al., 1985; Maier-Hauff, 1984; Maier-Hauff et al., 1984b). Kenntnisse über die Pathomechanismen dieser Mediatorsubstanzen sind daher wichtige Voraussetzungen für die Entwicklung spezifischer Therapiemethoden, womit das Auftreten sekundärer Schäden vermindert werden könnte. Bei derartigen Methoden kämen u.a. Substanzen in Betracht, welche die Freisetzung und/oder Wirkung von Mediatoren verhindern (Unterberg, et al., 1986).

5. EEG

a. Ableitung und Auswertung

Die korrekte Ableitung des EEG bereitete anfänglich einige Probleme. Z.B. hatte der Acryklebstoff, mit dem die Elektroden an der Kalotte fixiert wurden, eine Isolationswirkung. Zur Verbesserung der elektrischen Leitfähigkeit wurde in 0,9 % NaCl getränkte Watte zwischen Dura und Elektrodenoberfläche interponiert. Es wurde beachtet, daß die Ableitungskabel zueinander parallel lagen. War das nicht der Fall, gab es - wie Vorversuche zeigten - Interferenzen zwischen den einzelnen Ableitungen. Auch das Heizaggregat zur Wärmung der Versuchstiere mußte während des Ableitvorgangs (60 sec) abgeschaltet werden, weil die Wechselstromfrequenz das EEG überlagerte. Störungen des EEG durch Muskelbewegungen traten nicht auf, da die Tiere mit Pancuroniumbromid paralytisiert waren. Gelegentlich

wurden EKG-synchrone Wellen gefunden. Derartige Phasen konnten durch das Artefakt-Suchprogramm ARTEFA (Fa. F.X. Mayer, München) bei der Auswertung für das Powerspektrum gekennzeichnet und eliminiert werden. Die Festlegung der einzelnen Frequenzbänder in Alpha-, Beta-, Delta- und Thetabereiche geschah in Anlehnung an die von WEST und Mitarbeitern (1982) empfohlene Nomenklatur. Die wichtigsten Frequenzbereiche des EEG wurden damit herausgegriffen, dargestellt und der statistischen Berechnung zugeführt. Schwankungen des EEG durch Gabe von Ketamin und Xylazine waren nicht zu vermeiden. Es wurde jedoch versucht, immer zum selben Zeitpunkt zwischen den EEG-Ableitungen zu injizieren und so die Narkosetiefe stabil zu halten.

b. Kältetrauma und EEG

Die erhöhte Krampfbereitschaft von Tieren nach Kälteläsion des Gehirns wurde von verschiedenen Arbeitsgruppen durch klinische Beobachtung von Krampfaktivität (Spike- und Wave-Komplexe) und anderer elektrophysiologischer Phänomene nachgewiesen (Keith und Bickford, 1954; Morrell, 1959; Lewin, 1972). Während des Untersuchungszeitraums bis zu 7 Stunden nach Applikation des Kältetraumas ergaben sich bei keinem unserer Versuchstiere direkte elektrophysiologische Hinweise für eine Krampftätigkeit. Wir beobachteten zwar ein Delta-Wellen-EEG, jedoch nicht die von SCHAUL et al., (1976) beschriebene scharfe, rhythmische Delta-Aktivität, die als Anfall interpretiert wird. Dafür könnten mehrere Gründe verantwortlich sein. Die Methoden zur Erzeugung einer Kälteläsion, die von LEWIN (1972) und SCHAUL et al., (1976) beschrieben wurden, unterscheiden sich von unserer Methode. Die Kontaktfläche des von uns verwendeten Kühlstempels hat einen Durchmesser von 10 mm, die Gefrierzeit betrug 5 Minuten. Krampfpotentiale bei Katzen wurden bei Verwendung von Stempeldurchmessern von 2 mm und Gefrierzeiten von 1,5 min und weniger gefunden (Smith und Purpura, 1960). Bei der von uns verwendeten Kombination von Gefrierzeit und Stempeldurchmesser wird ein Gewebekegel, der bis zu 6 mm in die Tiefe reicht, eingefroren und irreversibel geschädigt. Das Auftreten von Krampfpotentialen wurde hingegen bei diskreten, oberflächlichen Läsionen, bis zu 5 Stunden nach Trauma, gefunden (Keith und Bickford, 1954; Morrell, 1959).

LEWIN und MC CRIMMON (1967) berichten, daß nur eine Minderheit ihrer Versuchstiere spontane, fokale oder generalisierte Krämpfe entwickelte. MORRELL (1960) studierte das Auftreten sog. Spiegelfoci in der kontralateralen Hemisphere. Solche Foci traten bei Katzen erst 72 Stunden nach Induktion des Traumas auf. Es könnte somit sein, daß die von uns induzierte Läsion mit Verzögerung, z.B. nach 24 h und länger zu Krampfentladungen geführt hätte. Die Tiere haben jedoch das Trauma nur 7 Stunden überlebt. Der Einfluß von Ketamin auf die Krampfbereitschaft wird an anderer Stelle besprochen.

II. Diskussion der Ergebnisse

A. Labile Metabolite, Glykolyse, intrakranieller Druck und mittlerer arterieller Blutdruck

1. Labile Metabolite im Hirngewebe

Wegen des unvermeidlichen Anstiegs des intrakraniellen Druckes in allen Versuchen mußten zuverlässige Hinweise über die Qualität des davon beeinflussten zerebralen Blutflusses (CBF) erhalten werden, nicht zuletzt um sog. ischämische von nicht-ischämischen Verläufen differenzieren zu können. Als Parameter der Energetik des betroffenen Gehirns bestimmten wir die Konzentrationen der energiereichen Phosphatester, sowie der Glykolyseparameter Laktat und Pyruvat bei Versuchsserie 1. Diese Bestimmungen wurden in Gewebeproben aus der nicht-traumatisierten, kontralateralen Hemisphäre durchgeführt, um eine Beeinflussung der Messung durch die benachbarte Läsion auszuschließen (s. Methodik). Zusammen mit der Beurteilung der elektrischen Aktivität und des zerebralen Perfusionsdruckes (CPP) erlaubte die Energetik Rückschlüsse auf die Durchblutungssituation des Gehirns.

2. Zerebrale Ischämie

Nach Eintritt einer kompletten zerebralen Ischämie kann die Energieversorgung des Gewebes nur kurzfristig wegen der mangelhaften Reserven der energiereichen Phosphatester wie Phosphokreatin (PC), Adenosintriphosphat (ATP) und der vorhandenen Glukose- und Glykogenvorräte aufrecht erhalten werden (Lowry und Passonneau, 1964). Die Phosphokreatin-Konzentration ist ein besonders empfindlicher Indikator einer drohenden energetischen Insuffizienz des Gewebes, weil die Phosphatgruppe des Metaboliten für die Aufrechterhaltung der ATP-Konzentration durch Rephosphorylierung von ADP durch die Kreatinkinase sofort zur Verfügung steht (Siesjö et al., 1972, Siesjö, 1984). Dadurch kann erklärt werden, warum die stationäre ATP-Konzentration bei Mangel durchblutung des Gewebes erst nach 5-7 Minuten erschöpft ist, wohingegen die Phosphokreatin-Konzentration bereits

nach einer Minute gegen Null abgesunken ist (Siesjö et al., 1972).

Bei kompletter Ischämie erreicht die Laktatkonzentration innerhalb von 2-3 Minuten einen Maximalwert, da die Laktatproduktion durch die präischämischen Vorräte an Glukose und Glykogen limitiert ist (Ljunggren et al., 1974a,b).

Bei inkompletter Ischämie des Gehirns besteht zwar weiterhin eine Versorgung mit Glukose; es besteht jedoch ein Mißverhältnis zwischen Glukose- und O_2 -Angebot. Deshalb kommt die oxidative Phosphorylierung sehr bald zum Erliegen, Glukose wird anaerob zu Laktat metabolisiert. Die Konzentrationen von Laktat und Pyruvat im Gehirn können dadurch beträchtlich höher ansteigen als bei kompletter Ischämie (Rehncrona et al., 1981; Welsh et al., 1980). Die daraus resultierende Akzentuierung der Gewebsazidose wird als wichtiger pathogenetischer Faktor bei der sekundären Gewebsschädigung durch Ischämie angesehen (Kalimo et al., 1981).

a. Kritischer Perfusionsdruck

Eine Reihe von Untersuchungen zeigen, daß bei Unterschreiten des Perfusionsdrucks von 25-35 mm Hg der Energiestoffwechsel des Gehirns empfindlich gestört wird (Roth et al., 1967; Reulen et al., 1968; Kaasik et al., 1970; Siesjö und Zwetnow, 1970a). Der Grenzwert wurde durch schrittweise Reduktion des arteriellen Blutdruckes oder eine schrittweise Erhöhung des intrakraniellen Druckes experimentell gefunden. Vor Erreichen der Schwelle des Perfusionsdruckes gab es keine groben Veränderungen der Energie- und Glykolyseparameter im Hirngewebe. Wurde sie jedoch unterschritten, kam es früh zu einem Anstieg der Laktat- und Pyruvatkonzentrationen, begleitet von einem etwas später auftretenden, rapiden Abfall der energiereichen Phosphatester (Marshall et al., 1975a, 1975b).

b. Kritische Hirndurchblutung (CBF)

Eine wichtige Frage ist, wie weit die Hirndurchblutung ohne Störung des Gleichgewichtes zwischen Energieproduktion und -verbrauch im Hirngewebe abfallen kann. EKLÖF und SIESJÖ (1972) reduzierten die kortikale Hirndurchblutung bei Ratten durch bilaterale Karotisligatur. MARSHALL et al., (1975a,b) führten derartige

Versuche an Kaninchen durch. Signifikante Veränderungen der Konzentrationen von PC, ATP und Laktat traten erst auf, wenn die Durchblutung um 35 - 45 % reduziert wurde. Bei den Versuchen dieser Arbeitsgruppen kam es neben den Metabolitverschiebungen auch zu EEG-Veränderungen im Gehirn (s. a. Diskussion EEG).

3. Eigene Ergebnisse

a. Versuche ohne schwere zerebrale Ischämie

In beiden Versuchsgruppen mit und ohne zusätzlicher zerebraler Ischämie (Definition s.o.) kam es zum Anstieg des intrakraniellen Druckes (ICP) und daraus resultierend zum Abfall des zerebralen Perfusionsdruckes (CPP). Der Perfusionsdruck der "nicht-ischämischen" Gruppe äquilibrierte bei 90 mm Hg (s. auch Abb. 13). Trotzdem kam es auch bei den per Definition (s.o.) "nicht-ischämischen" Versuchsverläufen, wie Abbildung 14 und Tabelle 2 zeigen, zu Störungen des zerebralen Energiestoffwechsels. Die Abnahme der Phosphokreatinkonzentration zeigt die beginnende Dekompensierung besonders empfindlich. Die Phosphokreatinreserven werden bei Eintritt von Störungen des zerebralen Blutflusses und damit einhergehendem O_2 -Mangel zuerst angegriffen (Lowry und Passonneau, 1964). Auch der Anstieg der Laktat- und Pyruvatkonzentration weist auf den versagenden aeroben Energiestoffwechsel hin (s. auch II.1. Zerebrale Ischämie). Da das Energy-charge potential (Atkinson, 1968) im Hirngewebe dieser Versuchsgruppe abgenommen hatte, muß an das Vorliegen subtiler Störungen der Perfusion gedacht werden, auch wenn der zerebrale Perfusionsdruck nicht unter einen kritischen Grenzwert abgefallen war. Eine direkte Wirkung durch das Ödem kann ausgeschlossen werden, da die Anfärbung des Gewebes mit Evans blue sich nie auf die kontralaterale Hemisphäre ausdehnte. Bei der Verarbeitung des Untersuchungsmaterials wurde streng darauf geachtet, daß kein mit Evans blue angefärbtes Hirngewebe zur Analyse gelangte (s. auch Methodik, Materialverarbeitung).

b. Versuche mit zusätzlicher zerebraler Ischämie

In diesem Kollektiv wurden nur Versuche berücksichtigt, in denen die strengen

Differenzierungskriterien eines "ischämischen" Versuchsverlaufs für mindestens 30 Minuten bestanden (s. Tabelle 1). Der zerebrale Perfusionsdruck mußte demnach über diesen Zeitraum geringer als 40 mm Hg, das EEG erloschen sein. Die Glykolysemetabolite und die energiereichen Phosphatester des kontralateralen Hirngewebes sollten ischämische Konzentrations-Muster haben. Tabelle 2 und Abbildung 14 zeigen die Befunde über die Metabolite des Energiestoffwechsels im Gehirn. Sie stehen in Übereinstimmung mit zahlreichen Untersuchungen des Hirnstoffwechsels bei Ischämie und Anoxie (Lowry et al., 1964; Schmahl et al., 1965, 1966; Hirsch und Schneider 1968; Zwetnow 1970; Müller et al., 1970; Cohen 1973). Die schwersten Veränderungen des Energiestoffwechsels erfolgten nicht synchron mit dem Erlöschen des EEG. BITO und MEYERS (1972) beobachteten bereits 20 Sekunden nach Eintreten einer Ischämie ein Erlöschen des EEG ("shut-down"). Die Ausschaltung des EEG wird als Schutzmechanismus für das Gehirn interpretiert, um den Energiebedarf des Gehirns zu senken. Dennoch sind die Energiereserven spätestens 5-7 Minuten nach Einsetzen der Ischämie erschöpft (s. auch II.1. Zerebrale Ischämie).

c. Regressionsanalysen von Energetik und intrakraniellm Druck (ICP) bzw. zerebralem Perfusionsdruck (CPP)

Die Regressionsanalysen zwischen dem zerebralen Perfusionsdruck, dem intrakraniellen Druck und den Parametern der zerebralen Energetik und Glykolyse beschränken sich auf die letzte Versuchsstunde, um eine zeitliche Zuordnung von intrakraniellm Druck und zerebralem Perfusionsdruck zum Metabolitstatus des Gehirns zu gewährleisten. Die Abbildungen (Korrelationen und Rangordnungen) zeigen eine enge Beziehung zwischen den Parametern der Energetik (Adenosintriphosphat, Energy-charge potential, ATP/ADP-Quotient, Laktat-/Pyruvatquotient) mit dem zerebralen Perfusionsdruck oder dem intrakraniellen Druck. Die Abhängigkeit der zerebralen Energetik von der Qualität der Durchblutung und der Zeitdauer einer Mangel durchblutung ist ausgiebig untersucht worden (Ljunggren et al., 1974b; Lowry et al., 1964; Siesjö und Zwetnow 1970a,b).

Besonders wichtig sind in diesem Zusammenhang die Korrelationen zwischen Energetik- und Glykolyseparametern des Hirngewebes mit dem Kehrwert des zerebralen

Perfusionsdrucks und der Dauer der Ischämie. Diese frei gewählte Größe zur Beurteilung des Ischämieeinflusses ($CPP^{-1} \times \text{Ischämiedauer}$) quantifiziert gemeinsam die Abnahme des zerebralen Perfusionsdrucks mit ihrer Dauer, weil beide, Ausmaß wie Dauer der Perfusionsstörung, den ischämischen Schaden bestimmen. Aus Abbildung 18 ist ersichtlich, daß die Ischämiedauer allein nicht mit dem ATP/ADP-Quotienten korreliert. Wird der ATP/ADP- Quotient jedoch mit dem gebildeten Faktor aus Abnahme des zerebralen Perfusionsdrucks $\times$ Ischämiedauer in Beziehung gesetzt, ergibt sich eine signifikante Abhängigkeit beider Parameter. Dies bestätigt, daß beide Größen die Auswirkungen der zerebralen Durchblutungsstörung auf die Energetik determinieren. Die Regressionsanalysen zeigen außerdem, daß die Unterschreitung des Perfusionsdrucks unter 25 mmHg mit einer verstärkten Freisetzung von Glutamat an das Interstitium assoziiert ist. Dieser Wert ist niedriger als der oben angegebene kritische zerebrale Perfusionsdruck, welcher zum Zusammenbruch des Energiestoffwechsels führt. Die Akkumulation der neurotoxischen Aminosäure Glutamat im Extrazellulärraum mit zunehmender Intensität der Ischämie beruht wahrscheinlich auf ihrer Freisetzung aus vitalen Zellen des perifokalen ödematösen Gewebes und nicht aus den Zellen des avitalen Fokus. Hierfür sprechen auch Untersuchungen nach globaler zerebraler Ischämie, die eine signifikante Vermehrung der Glutamatkonzentration im Gewebe in toto demonstrieren (Kobayashi et al., 1975; Maier-Hauff, 1984).

B. Freie Fettsäuren

1. Vorkommen von freien Fettsäuren im Gehirn

Im normalen Gehirn sind die Konzentrationen freier, d.h. in ungebundener Form vorliegender Fettsäuren gering. GARDINER et al., (1981), MARION und WOLFE (1979) sowie SIESJÖ et al., (1982) finden als Normalwert bei Ratten eine Gesamtfettsäurekonzentration im Bereich von 160 $\mu\text{Mol/Kg}$ Feuchtgewicht. YOSHIDA et al., (1982) geben folgende Kontrollwerte für das Rattengehirn an:

- Palmitinsäure $35,5 \pm 18,0 \mu\text{Mol/kg FG}$
- Stearinsäure $18,3 \pm 10,2 \mu\text{Mol/kg FG}$
- Ölsäure $7,8 \pm 2,1 \mu\text{Mol/kg FG}$
- Arachidonsäure $< 1 \mu\text{Mol/kg FG}$
- Docosahexaensäure $1,5 \pm 2,7 \mu\text{Mol/kg FG}$.

LUNT und ROWE (1968) haben in früheren Arbeiten davon abweichende Kontrollwerte angegeben. Derartige Unterschiede können auf die Methodik der Gewebepräparation und -extraktion zurückzuführen sein. Etwas höhere Konzentrationen - besonders von Arachidonsäure - werden im Gehirn nach Dekapitation und Frierfixierung in flüssigem Stickstoff gefunden (Marion und Wolfe 1978; Yoshida et al., 1980). Diese Ergebnisse könnten auf einer mangelhaften Kältefixierung des Gehirns beruhen mit ungenügender Hemmung der Lipolyseaktivierung nach Kreislaufstillstand. In diesem Zusammenhang vermuten LUNT und ROWE (1968), daß das Erscheinen von Arachidonsäure im normalen Gehirn ein post-mortem Phänomen ist. Die oben zitierten Befunde von YOSHIDA et al., (1982) wurden mit einer in situ Gefrierstop-Methode gewonnen, die post-mortem Veränderungen weitgehend verhindert (s.a. Agardh et al., 1981; Gardiner et al., 1981; Kuwashima et al., 1976; Lunt und Rowe, 1968). Der überwiegende Anteil der Fettsäuren im Gehirn ist in Phospholipiden gebunden. Plasmamembranen einer Zelle sowie die Membranen der Zellorganellen enthalten Phospholipide als Bausteine (Singer und Nicolson, 1972). Die häufigsten Phospholipide des Hirngewebes sind Phosphatidylcholin und Phosphatidyläthanolamin (Yoshida et al., 1980). SUN (1970) berichtet, daß 1,2-Diacylglycerole 31 % Stearinsäure, 29 % Arachidonsäure, 19 % Palmitinsäure und 12,4 % Ölsäure enthalten.

2. Ursachen und Mechanismen der zerebralen Lipolyse

Die molekularen Vorgänge, die zu einem Anstieg des freien-Fettsäure Pools im Gehirn führen, sind nur ungenügend aufgeklärt. Die Tatsache, daß Anstiege von freien Fettsäuren (FFS) durch Elektroschock und nach Penthylentetrazol-Krampf im Hirngewebe beobachtet werden (Bazan, 1970, 1976a,b), legt die Vermutung nahe, daß ein Anstieg des freien intrazellulären Kalziums eine Rolle spielt (Markelonis und Garbus, 1975). Auch nach Hypoglykämie wurden erhöhte Konzentrationen von freien Fettsäuren im Gehirn gefunden (Agardh et al., 1980,1981). GARDINER et al., (1981) führten Versuche durch, um die Ursache von Fettsäurekonzentrationsänderungen im Gehirn unter Hypoxie aufzuklären. Milde (pO_2 art: 35 -40 mmHg) oder mäßige Hypoxie (pO_2 art: 25 - 30 mmHg) führt nicht zur Aktivierung der Lipolyse. Konzentrationsanstiege fanden sich erst, als das EEG fast isoelektrisch, und die energetische Homöostase gestört war. Die Freisetzung von freien Fettsäuren bei der zerebralen Ischämie erfolgt mit hoher Geschwindigkeit. Die Akkumulation von Fettsäuren wird bereits 1 Minute nach Einsetzen der Ischämie deutlich (Bazan, 1970; Bazan et al., 1971; Bazan und Rodriguez de Turco, 1980; Cenedella et al., 1975; Galli und Spagnuolo, 1976; Marion und Wolfe, 1979; Porcellati et al., 1978; Rehncrona et al., 1982; Yoshida et al., 1980). Zwei Faktoren könnten für den raschen Anstieg der freien Fettsäuren während Ischämie verantwortlich sein:

1. Störung der Reacylierung durch unzureichende Energieversorgung (Mangel an energiereichen Phosphaten; Foudin et al., 1984; Rodriguez de Turco et al., 1977; Yoshida et al., 1984).
2. Verstärkte Aktivität der Deacylierungssysteme. Die Phospholipiddeacylierung geschieht hauptsächlich durch die Phospholipasen A und C (Avelano und Bazan, 1975; Bazan, 1976a,b; Bazan et al., 1971; Burkard, 1972; Kobayashi et al., 1977). Eine verstärkte Deacylierung mit Phosphoinositiden als Substrat wird durch folgende Ergebnisse untermauert. Phosphoinositide sind besonders reich an Stearinsäure und Arachidonsäure (Baker und Thompson, 1972). Die Gewebekonzentrationen der beiden Fettsäuren sind bei Ischämie des Gehirns am höchsten (Bazan, 1970). Deshalb kann angenommen werden, daß Phosphoinositide eine wichtige

Fettsäurequelle bei Ischämie darstellen.

Die Aktivierung der Phospholipase A_2 wird offenbar bevorzugt, denn es kommt zu einer besonderen Anhäufung mehrfach ungesättigter Fettsäuren (Bazan, 1976a,b). Höchstwahrscheinlich wird Phospholipase A_2 durch einen intrazellulären Konzentrationsanstieg von freiem Ca^{++} aktiviert (Markelonis und Garbus, 1975; Flower und Blackwell, 1976; Hirata und Axelrod, 1980). Evtl. spielt die Freisetzung von Fettsäuren aus Plasmalogenen durch Aktivierung einer Plasmalogenase und Lysophospholipase eine zusätzliche Rolle (Horrocks et al., 1978). Im weiteren Verlauf der Ischämie kann es zur Stimulation spezifischer Zelloberflächenrezeptoren kommen, die über einen Anstieg von cyclo-AMP zur Aktivierung der Phospholipasen führen. Liganden für derartige Rezeptoren wären Bradykinin, Angiotensin II, Vasopressin, Thrombin, Adrenalin, Adenosindiphosphat und chemotaktische Peptide (Lapentia, 1982; Berridge, 1984).

3. Phosphatidylinositol-Stoffwechsel

Bestandteile aus Membranphospholipiden sind höchst wahrscheinlich in die Aktivierung von Signalsystemen der Zelle integriert, die z.B. mit einer Mobilisierung von intrazellulärem Ca^{++} , der Aktivierung von Proteinkinase C, der Freisetzung von Arachidonsäure und mit der Bildung von cyclo-GMP einhergeht. Die Schlüsselreaktion dieses Systems ist eine Rezeptor-vermittelte Hydrolyse von Polyphosphoinositiden aus Zellmembranen, die zur Bildung von zwei Substraten, Diacylglycerol und Inositoltriphosphat führen. Beide Stoffe dienen als "second messenger" (Übersichten: Berridge, 1981, 1984).

Es soll hier nur kurz auf die Arachidonsäure-Freisetzung aus Phosphatidylinositol (PI) eingegangen werden. Neben Phosphatidylcholin und Phosphatidyläthanolamin spielt Phosphatidylinositol (PI) eine wichtige Rolle bei der Arachidonsäurefreisetzung aus Lipidmembranen (s.a.II.3. Ursachen und Mechanismen der zerebralen Lipolyse). Da eine Fettsäure von PI in Position 2 immer Arachidonsäure ist, kann diese durch Phospholipase A_2 abgespalten werden (Berridge, 1982). Diese Phospholipase wird durch die oben besprochenen Mechanismen, z.B. Ca^{++} -ionen aktiviert. Arachidonsäure kann durch zwei weitere, spezifische Schritte von PI abgespalten werden. Der erste erfordert eine Umwandlung von PI in Dia-

cylglycerol, welches Substrat einer Lipase ist, die Arachidonsäure abspaltet (Broekmann et al., 1980). Diacylglycerol ist zudem ein wichtiger second messenger (s.o.) mit vielfältigen biologischen Wirkungen. Eine besonders wichtige Funktion von Diacylglycerol ist die Aktivierung von Proteinkinase C (Ikeda et al., 1986). Bei einem ähnlichen Schritt wird Diacylglycerol zu Phosphatidsäure phosphoryliert. Eine Phosphatidsäure-spezifische Phospholipase spaltet daraus Arachidonsäure ab (Billah et al., 1981).

4. Wirkung von freien Fettsäuren im Gehirn

Freie Fettsäuren, insbesondere mehrfach ungesättigte Fettsäuren wie Arachidonsäure haben im Gehirn vielfältige pathophysiologische Wirkungen auf Gefäßelemente wie Parenchym. Eine gute Übersicht über die möglichen molekularen Schädigungsmechanismen von Arachidonsäure geben KATZ und MESSINEO (1981). Arachidonsäure ist - wie andere Fettsäuren auch - eine amphophile Substanz mit einem hydrophilen und einem hydrophoben Molekülanteil. Diese Eigenschaft erklärt die Detergenzienwirkung von freien Fettsäuren. Sie ist ein wesentlicher Gesichtspunkt für die Erklärung von toxischen Einflüssen auf Zellmembranen. Freie Fettsäuren, besonders Arachidonsäure, können leicht in Membranen eindringen und eine Änderung der Membranfunktion bewirken. Freie Fettsäuren beeinträchtigen die ATP-Produktion in Mitochondrien, z.B. durch Blockade der Adeninukleotid-Translokase (Wojtczak, 1976; Shrago, 1978). Freie Fettsäuren hemmen den 3. Schritt der oxydativen Phosphorylierung (Cytochrom A $\rightarrow$ Cytochrom A₃) und entkoppeln Sauerstoffverbrauch und ATP-Produktion. Dies geht mit einer Mitochondrienschwellung einher (Björntorp et al., 1964; Borst et al., 1962; Chefurka, 1966; Chefurka und Dumas, 1966; Honjo und Ozawa, 1968; Lehninger und Remmert, 1959).

KONTOS (1980) hat beobachtet, daß die lokale zerebrale Applikation ungesättigter freier Fettsäuren, z.B. Arachidonsäure bei Katzen in einer Konzentration von 200 µg/ml eine Vasodilatation und Endothelläsionen hervorruft und somit eine bestehende Blut-Hirn-Schrankenstörung verstärkt. Kontrovers sind die Ergebnisse von ROSENBLUM (1982). Die lokale Applikation von Arachidonsäure, Linolensäure oder 11,14,17- Eicosatriensäure - Fettsäuren mit einer Doppelbindung - in einer

Konzentration von 10 - 200 µg/ml auf Oberflächenarterien des Gehirns der Maus bewirkte eine dosisabhängige Vasokonstriktion. Arachidonsäure-Konzentrationen von 50 µM induzierten einen Anstieg der intrazellulären Na^+ - und einen Abfall der intrazellulären K^+ -Konzentration von Gliomzellen, vermutlich durch Hemmung der Na^+/K^+ -ATPase (Chan und Fishman, 1982). Die Aktivität der K^+ -abhängigen p-Nitrophenyl-Phosphatase von Gliom- und Neuroblastomzellen, die in enger funktioneller Verbindung zur Na^+/K^+ -ATPase steht, wird ebenfalls durch Arachidonsäure gehemmt. Konzentrationen von Arachidonsäure um 100 µM stimulieren die Laktatbildung von Neuroblastom- und Gliomzellen. Höhere Konzentrationen hemmen die Laktatproduktion hingegen (Chan und Fishman, 1982). Mehrfach ungesättigte Fettsäuren, speziell Arachidonsäure, erzeugen eine Schwellung von Hirngewebe. Gehirnschnitte von Ratten schwellen in-vitro nach Zugabe von Arachidonsäure (500 µM). Die Gewebsschwellung ist charakterisiert durch einen Anstieg des Na^+ - und Wassergehaltes und geht einher mit einer erhöhten Laktatbildung. Gleichzeitig kommt es zur Abnahme des Inulinraumes und der intrazellulären K^+ -Konzentrationen (Chan und Fishman, 1978). In-vivo-Versuche bestätigten die in-vitro gewonnenen Ergebnisse. PRIOLEAU et al., (1979) konnten nach Injektion von 5 mM Linolen- oder Arachidonsäure in das Gehirn eine Wassergehaltsvermehrung und eine Zunahme des Albuminraumes des Gehirns beobachten. Der Na^+ -Gehalt war erhöht, die K^+ -Konzentration fiel ab.

SAUM et al., (1981) untersuchten die elektrische Erregbarkeit von Neuroblastom x Gliom Hybridzellen. Den Zellen wurde an Rinderalbumin gebundene Arachidonsäure zugesetzt. Die Autoren fanden eine Reduzierung des Aktionspotentialanstiegs (dV/dt) bis zu 40 %. Auch die Amplitude war verändert. Diese Effekte traten frühestens 24 h nach Exposition in C 20:4 auf. Je mehr Arachidonsäure eingebaut wurde, desto stärker waren die Veränderungen des Aktionspotentials. Die Konzentration der Arachidonsäure betrug 40 µM bei einem Albumin / Arachidonsäure-Verhältnis von 4,0. Unter diesen Bedingungen ist nur ein kleiner Teil der Arachidonsäure ungebunden. Die Veränderungen der Aktionspotentiale beruhen demnach nicht auf der Toxizität der Arachidonsäure, sondern auf Veränderungen der Lipid-Proteinstruktur der Zellmembran infolge des Einbaus der Fettsäure.

5. Stoffwechsel der freien Fettsäuren

a. Diffusion, Reacylierung, Beta-Oxidation

Wenngleich immer wieder Hinweise für die Akkumulation von freien Fettsäuren, besonders von Arachidonsäure, im Hirngewebe unter akuten pathologischen Bedingungen erbracht wurden, ist nicht klar, ob und in welchem Umfang die im Gewebe gefundenen Konzentrationen das tatsächliche Ausmaß der Fettsäureliberierung reflektieren. Ein Teil der unter pathologischen Bedingungen im ZNS freigesetzten Fettsäuren könnte via extrazellulärer Flüssigkeit in den Liquor diffundieren, oder wie unsere Ergebnisse nahelegen, in die Blutbahn gelangen. Wie oben dargestellt, finden wir eine Erhöhung der Blutfettsäurespiegel bei Versuchen mit ischämischem Verlauf. Natürlich muß für die Auswaschung von Fettsäuren aus dem Gewebe eine Restperfusion des Gehirns vorhanden sein. YOSHIDA et al., (1980) berechnete das Ausmaß der Fettsäurefreisetzung aus dem Gehirn von Ratten nach Carotis-Ligatur aus der Abnahme des Phospholipidgehaltes. Die errechneten Werte waren wesentlich höher als die tatsächlich gefundenen Konzentrationen. Die Autoren kommen daher zu dem Schluß, daß ein signifikanter Anteil von freigesetzten Fettsäuren bei der schweren, inkompletten zerebralen Ischämie durch Restperfusion ausgewaschen wird, bzw. in die Liquorräume diffundiert. Ein weiterer Anteil von freigesetzten Fettsäuren könnte reacyliert und erneut in Zellmembranen eingebaut werden. Dieser Schritt ist jedoch energieabhängig und dürfte deshalb nur bei Wiederherstellung des normalen Energiestoffwechsels des Gehirns Bedeutung haben (Sun et al., 1979). Durch Betaoxidation könnte ein Teil der freien Fettsäuren als Substrat der Energieproduktion dienen (Harper et al., 1975). Es gibt jedoch so gut wie keine Hinweise über die Beteiligung dieses Stoffwechselweges an der zerebralen Energetik in-vivo. Ein initialer Schritt für die Metabolisierung von Fettsäuren ist die Umwandlung zu Acyl-CoA, der zur Resynthese von Phospholipiden wie auch zur Beta-Oxidation nötig ist. Da dieser Schritt ATP verbraucht, ist es unwahrscheinlich, daß die Reaktion in der Anfangsphase der Rezirkulation stattfinden kann. Es ist eher anzunehmen, daß die Normalisierung der Fettsäurespiegel im Hirngewebe hauptsächlich auf Auswaschung und Diffusion

in die Liquorräume beruht. Ein quantitativ weit geringerer Teil wird über den Cyclooxygenase- und Lipoxygenaseweg metabolisiert.

b. Prostaglandine und Leukotriene

Die im geschädigten Gewebe akkumulierende Arachidonsäure ist nicht nur selbst pathophysiologisch aktiv, sondern auch durch ihre Metabolite. Arachidonsäure ist Ausgangssubstanz für die Bildung von Prostaglandinen und Leukotrienen. Die Synthese dieser Substanzen erfolgt nach Einsetzen der Rezirkulation, da hierfür O_2 erforderlich ist. Der Cyclooxygenase-Weg ist besonders gut untersucht. Über die Bildung von Endoperoxiden werden die klassischen Prostaglandine PGD_2 und PGF_2 sowie Prostacyclin (PGI_2) und Thromboxan A_2 (TXA_2) synthetisiert (Flower, 1979; Gaudet und Levine, 1979; Lands, 1979; Moncada und Vane, 1978; Samuelsson, 1979). Dabei ist von Bedeutung, daß eine Unterbrechung der Sauerstoffversorgung die Cyclooxygenase-Aktivität zum Erliegen bringt, während die Prostaglandinsynthese bei Sauerstoffkonzentrationen von ca. $20 \mu\text{mol} = (pO_2 \text{ ca. } 12 \text{ mmHg})$ substratabhängig ist. Mit anderen Worten, bei diesen Sauerstoffkonzentrationen hängt die Endoperoxid-Synthese von der Konzentration der vorhandenen Arachidonsäure ab. Erkenntnisse über den anderen Schenkel der Arachidonsäurekaskade, den Lipoxygenaseweg sind neueren Datums. Aus Leukotrien A_4 entsteht Leukotrien B_4 oder C_4 . Aus Leukotrien C_4 entsteht durch Abspalten von Glutaminsäure Leukotrien D_4 , daraus durch den Verlust eines Glycinrestes Leukotrien E_4 und F_4 . Die Leukotriene C_4 , D_4 und E_4 sind die aktiven Bestandteile der slow-reacting-substance- of-anaphylaxis (Borgeat und Samuelsson, 1979; Jakschik et al., 1977; Murphy et al., 1979; Parker et al., 1980; Samuelsson, 1982, 1983). Einige Metabolite der Arachidonsäurekaskade, besonders Leukotrien B_4 , haben chemotaktische Wirkung auf Leukozyten (Fricke et al., 1985).

c. Freie Radikale

Unter normalen, aeroben Bedingungen wird 95-99 % des zellulären Sauerstoffs durch die Elektronen-Transportkette der Mitochondrien unter Bildung von H_2O , CO_2 und chemischer Energie in Form von ATP metabolisiert. Neben der oxidativen

Phospholierung existiert der sog. univalente Stoffwechselweg. Metabolisierung von Sauerstoff über den univalenten Stoffwechselweg hat die Produktion von O_2^- (Superoxid-Anion-Radikal), H_2O_2 (Wasserstoffperoxid) und $OH^\cdot$ (Hydroxylradikal) zur Folge. Etwa 1-5 % des zellulären Sauerstoffes wird über diesen Stoffwechselweg metabolisiert (Fridovich, 1979). Unter Sauerstoffentzug oder Hypoxie kommt es zum Versagen der Enzymsysteme, welche als "free-radical-scavenger" bekannt sind, z.B. von Superoxiddismutase, Katalase und Glutathionperoxidase. Der Anteil der freien Radikale, die über den univalenten Stoffwechselweg gebildet werden, nimmt unter Hypoxie zu (Demopoulos et al., 1977). Ein anderer möglicher Mechanismus der vermehrten Bildung freier Radikale nach Hypoxie und Reperfusion wurde von GRANGER et al., (1981) und MC CORD (1982) vorgeschlagen. In Gewebe mit gestörter Mikrozirkulation, z.B. um den nekrotischen Fokus und bei Ischämie werden die energiereichen Phosphatester über die AMP-Stufe hinaus abgebaut. Dadurch entsteht Hypoxanthin, unter Verfügbarkeit von O_2 , Xanthin und O_2^- . Dieser Schritt ist durch Allopurinol hemmbar. Freie Radikale entstehen auch bei der Umwandlung von Arachidonsäure über die Lipoxy- und Cyclooxygenase-Kaskade (Übersicht: Freeman and Crapo, 1982).

6. Wirkungen der freien Radikale

Freie Radikale schädigen die Zellmembran durch Peroxidation der Struktur lipide. Diese sind reich an mehrfach ungesättigten Fettsäuren und für Angriffe von freien Radikalen besonders empfindlich. (Halliwell, 1978; Mead, 1976). Es ist anzunehmen, daß peroxidative Prozesse nach Liberierung von Arachidonsäure auch die Hirngefäße schädigen (Scott et al., 1966; Kontos et al., 1980) und bei der Entstehung des Hirnödems beteiligt sind (Chan et al., 1984). Die Radikalbildung soll mit dem Ausmaß der Hirnschwellung korrelieren. Neuere Untersuchungen von WAHL et al., (1985) zeigen, daß z.B. die Superfusion von exponierten Pia-Arachnoidea-Gefäßen der Katze mit einem freien Radikale-generierenden System (Xanthin-Oxidase plus Hypoxanthin) zwar zur Vasodilatation, nicht aber zu einer Eröffnung der Blut-Hirn-Schranke führt.

6. Freie Fettsäuren beim vasogenen Hirnödem

a. Freie Fettsäuren im Plasma

Unter Kontrollbedingungen vor der Kälteläsion fanden wir im Plasma beträchtliche Schwankungen der Fettsäurekonzentrationen zwischen den verschiedenen Versuchstieren. Dies ist verständlich, da der aktuelle Lipidgehalt im Serum von einer Reihe verschiedener Faktoren beeinflusst wird. Alter, Geschlecht, Rasse, Ernährung, Hormonhaushalt, Streß und Klima spielen u.a. eine Rolle. Etwa 3 % bis maximal 10 % der Fettsäuren im Serum sind unverestert. WAYS et al., (1964) geben für unveresterte freie Fettsäuren als normale Konzentration beim Menschen 100 - 350 µg/ml im Serum an. Diese Angabe stimmt mit unseren Befunden in der Größenordnung überein, allerdings sind in unseren Messungen kurzkettige Fettsäuren unberücksichtigt geblieben. Nach der Induktion des Kältetraumas veränderten sich kaum die Plasmaspiegel in der Versuchsgruppe mit nicht-ischämischen Verlauf. In den Versuchen mit zerebraler Ischämie stiegen die Konzentrationen einzelner Fettsäuren im Serum zum Teil beträchtlich an. Signifikante Veränderungen zeigten Palmitin-, Stearin-, Öl- und Linolsäure. Der Vergleich mit der anderen Versuchsgruppe ohne ischämischen Verlauf spricht dafür, daß der Anstieg der Fettsäuren im Plasma nicht durch den fokalen Insult hervorgerufen wurde, sondern durch die zusätzliche Störung des zerebralen Blutflusses (CBF). Eine "Stressreaktion" mit Freisetzung von Adrenalin hat einen 10-15 fachen Anstieg der freien Fettsäurekonzentration im Blut zur Folge (Guyton, 1971a). YOSHIDA et al., (1980) kommen zu dem Schluß, daß ein großer Teil der Fettsäuren bei schwerer inkompletter Ischämie durch Restperfusion ausgewaschen wird oder über die Liquorräume in die Blutbahn gelangt (s.a. II.5. Stoffwechsel der freien Fettsäuren).

b. Freie Fettsäuren im Liquor

Die Fettsäurekonzentrationen im Liquor waren in der Kontrollphase vor Induktion des Kältetraumas sehr gering. Mehrfach ungesättigte Fettsäuren wurden überhaupt nicht gefunden. Beim Vergleich dieser Konzentrationen mit Liquorkonzentrationen

von Patienten mit lumbalem Bandscheibenvorfall als Kontrollkollektiv (Maier-Hauff et al., 1984c) finden wir eine in der Größenordnung zufriedenstellende Übereinstimmung. Da die chemische Beschaffenheit des Liquors unter steady state Bedingungen die des Extrazellulärtraumes reflektiert (Oldendorf, 1967), kann man annehmen, daß die im Liquorkompartiment gefundenen Fettsäurekonzentrationen denen im Extrazellulärraum entsprechen. Der Extrazellulärraum im normalen Gewebe ist somit praktisch frei von mehrfach ungesättigten Fettsäuren. Aus technischen Gründen war es nicht möglich, am Ende des Experiments noch einmal Liquor zu gewinnen, um die Konzentrationen freier Fettsäuren zu bestimmen. Es wäre interessant, derartige Befunde mit den hier erhaltenen Ergebnissen zu vergleichen.

c. Freie Fettsäuren in der drainierten Ödemflüssigkeit

Die in der Ödemflüssigkeit gefundenen Fettsäurekonzentrationen waren ausnahmslos höher als im Liquor. Ungesättigte Fettsäuren wie Arachidonsäure kamen überhaupt nur in der Ödemflüssigkeit vor. Auf der anderen Seite waren die in der Ödemflüssigkeit vorhandenen Fettsäurespiegel niedriger als im Plasma. Deshalb ist nicht ausgeschlossen, daß die in der Ödemflüssigkeit gefundenen Fettsäuren aus dem Intravasalraum durch die defekte Blut-Hirn-Schranke im Bereich der Läsion in das Hirnparenchym eingedrungen sind. Arachidonsäure nimmt hier jedoch eine Sonderstellung ein. Ihre Konzentration war in der Ödemflüssigkeit mehr als doppelt so hoch wie im Plasma. Es kann deshalb angenommen werden, daß zusätzlich zum Einstrom aus dem Intravasalraum ein Abbau von Phospholipiden im Bereich der Läsion mit Freisetzung von Arachidonsäure stattgefunden hat (s.a. Kapitel: Ursachen und Mechanismen der zerebralen Lipolyse). Die Fettsäurekonzentrationen in der Ödemflüssigkeit aus Versuchen mit und ohne ischämischen Verlauf unterschieden sich jedoch nicht signifikant.

Es ist damit zu rechnen, daß das Hirngewebe um die Kälteläsion herum schlechter perfundiert wurde als normales Gewebe. In diesen Bereichen ist daher mit einer Aktivierung von Phospholipasen, d.h. mit einer Freisetzung von Arachidonsäure zu rechnen (Gardiner et al., 1981). Arachidonsäure ist ein potentieller Mediator des sekundären Hirnschadens. Wir finden in der Ödemflüssigkeit Arachidonsäure-

konzentrationen von ca. 60 µg/ml, einer Konzentration von 2×10^{-4} M entsprechend (Maier-Hauff et al., 1984b). Bei zerebraler Ischämie treten Arachidonsäure-Konzentrationen von 0.5×10^{-5} M im Hirngewebe auf (Bhakoo et al., 1984). UNTERBERG (1987) konnte mit Arachidonsäurekonzentrationen in dieser Höhe eine Eröffnung der Blut-Hirn-Schranke durch Superfusion der freigelegten Hirnrinde von Katzen hervorrufen. Arachidonsäure-Spiegel dieser Größenordnung könnten deshalb pathophysiologisch relevant sein. Sie könnten u.a. die Ödembildung durch Vergrößerung der Blut-Hirn-Schrankenstörung verstärken. Es ist zudem denkbar, daß besonders bei ischämischen Versuchsverläufen, bevor es zum zerebralen Kreislaufstillstand kam, ein Abbau von Arachidonsäure über den Cyclooxygenase- oder Lipxygenaseweg zur Endoperoxiden bzw. Leukotrienen stattgefunden hat. Die Bildung von freien Radikalen (s.o.) könnte in einer Kettenreaktion fortschreiten und den Primärschaden vergrößern (Siesjö, 1984).

8. Synopsis

Die zentrale Bedeutung der freien Fettsäuren, insbesondere der Arachidonsäure und ihrer hochaktiven Metabolite bei akuten pathologischen Prozessen wie Entzündung, Ischämie oder Trauma wurde besonders durch die Erkenntnisse der biochemischen Forschung der letzten Jahre deutlich. Es entstanden biochemische Systeme von eindrucksvoller Komplexität. Als jüngstes Beispiel hierfür seien die vielfältigen intrazellulären Wirkungen und Beziehungen des Phosphoinositol-Systems erwähnt, dessen Potential als Vermittler von Rezeptorinteraktionen o.ä. derzeit noch gar nicht übersehen wird. Es existieren spezifische Rezeptoren für Eicosanoide (Prostaglandine, Leukotriene), die Abbauprodukte der freien Fettsäuren. Über Modulation des cAMP-Spiegels und Veränderungen des Phosphatidylinositol-Stoffwechselweges könnte deren biologische Wirkungen vermittelt werden. (Berridge, 1984; Schrör, 1984).

Die Bedeutung der Lipidperoxidation und anderer Freier-Radikal-Mechanismen beim experimentellen Hirnödem durch Kältetrauma bleibt kontrovers. PAPPUS und WOLFE (1983) konnten keine gesteigerte Lipidperoxidation im Gehirn nachweisen, wohingegen SUZUKI und YAGI (1974) die Erhöhung der Konzentrationen konjugierter Diene

als Hinweis für peroxidative Prozesse im Gehirn ansehen.

Weitere Untersuchungen sollen darauf abzielen, ob und welche kausalen Beziehungen im Detail zwischen der Verschlechterung der Hirnfunktion, dem Umfang der Hirngewebsschädigung und dem Ansteigen der Fettsäure-Konzentrationen und der Bildung von Eicosanoiden wie Lipid-Peroxidationsprodukten bestehen. Kenntnisse sind vor allem darüber erforderlich, welche zellulären Substrate und Vorgänge das bevorzugte Angriffsziel freier Fettsäuren sind.

C. Elektroenzephalogramm

1. Geschichte des EEG

Hans BERGER begann 1924 systematisch Hirnstromwellen von der unversehrten Kopfhaut des Menschen abzuleiten und zu analysieren. Er begründete damit die klinische Elektroenzephalographie. Seine Ergebnisse wurden von der Fachwelt zunächst nicht anerkannt (BERGER, 1933). Erst ADRIAN konnte 1934 restliche Zweifel ausräumen durch Experimente, die unter einwandfreien technischen Bedingungen durchgeführt wurden.

FOERSTER und ALTENBURGER (1935) berichteten über die ersten direkten Ableitungen von der Hirnrinde des Menschen bei neurochirurgischen Eingriffen. WALTER (1936) begründete die Technik der Tumorlokalisation mit Hilfe des EEG. Durch die Wirren des 2. Weltkrieges war die weitere technische Entwicklung, besonders zur Verbesserung der Signalverstärkung, in Deutschland schwer behindert. In den USA wurde bereits im 2. Weltkrieg mit dem serienmäßigen Bau von EEG-Geräten mit modernen Verstärkern begonnen. Seither ist das EEG ein unentbehrliches diagnostisches Hilfsmittel in der Neurologie und Neurochirurgie.

Mit dem EEG können Aussagen über den Bewußtseinszustand eines Individuums gemacht werden, z.B. über Schlafen oder Wachen, der Einfluß von Medikamenten auf das ZNS und die Tiefe von Narkosen wird beurteilbar. Vielfach können Aussagen gemacht werden über Herkunft, Lokalisation und Ausmaß zerebraler Anfallstätigkeit. Das EEG gibt zudem Aufschluß über Funktionsänderungen des Gehirns durch Trauma, Raumforderungen und Entzündungen. Seit den 70er Jahren begann sich zunehmend eine elektronische Verarbeitung des EEG durchzusetzen (Gotman et al., 1975; Hossmann et al., 1980; West et al., 1982; Karnaze et al., 1982; Sainio et al., 1983).

Dies führte zu einer weiteren Differenzierung der EEG-Phänomene und ihrer Beziehungen zu physiologischen und pathophysiologischen Zuständen des Gehirns. Durch weiterführende Entwicklung entstand u.a. der sogenannte "Cerebral Function Monitor" für die Überwachung der spontanen elektrischen Aktivität des Gehirns intraoperativ in Narkose, z.B. bei Eingriffen am offenen Herzen, nach posttrau-

matischen Hirnschädigungen, bei spontanen intrakraniellen Blutungen und bei entzündlichen Prozessen (Necek et al., 1981). Ziel unserer Arbeit war, das Powerspektrum (siehe auch Methodik) beim Hirnödem durch fokale Kälteläsion einzusetzen und die Auswirkungen des Nekrosefokus und des sich ausbreitenden vasogenen Ödems auf das EEG zu studieren. Eine weitere wichtige Aufgabe des EEG war die Differenzierung der Versuche in "ischämische" und "nicht-ischämische" Verläufe.

2. Physiologische Grundlagen des EEG

Wie in jeder lebenden Zelle entstehen auch in den rund 10 Milliarden Neuronen des menschlichen Gehirns Spannungsschwankungen. Die Ionenkonzentrationen und die Art der Ionenladung bestimmen die Potentialdifferenzen zwischen dem Intra- und Extrazellulärraum. Änderungen der ionalen Konzentrationen führen zu meßbaren Potentialdifferenzen. Durch Synchronisation größerer Zellpopulationen addieren sich die Spannungsschwankungen, die nach hoher Verstärkung im Oscilloskop sichtbar gemacht werden können (Brazier, 1962).

EEG-Wellen, die wir von der Schädeloberfläche ableiten, stammen aus dem Kortex. Signale aus tiefen kortex-fernen Hirnarealen sind mit Oberflächenelektroden nicht meßbar. Sie werden von kortex-nahen Potentialdifferenzen überlagert. Dies konnte durch Stichelektroden, die in tiefe Hirngewebsstrukturen eingestochen wurden, nachgewiesen werden (Kugler, 1981). Nur an der Hirnoberfläche sind die elektrischen Phänomene von Neuronengruppen derart synchronisiert, daß sie sich bis an die Schädeloberfläche ausbreiten. Für die meisten rhythmischen EEG-Ereignisse sind den zeitlichen Erregungsablauf steuernde, subkortikale Schrittmacher nötig. Erregungseinflüsse zum Kortex werden in erster Linie durch zwei Projektionssysteme vermittelt.

1. Die Sinnesbahnen als spezifische Projektionssysteme.

Die spezifische Sinnesleitung aus dem lemniscus medialis läuft über die sensiblen Thalamuskern und erreicht sodann das spezifische kortikale Projektionsfeld.

2. Ein von der Formatio reticularis ausgehendes unspezifisches Projektionssystem. Intralaminäre Kerne sowie der Nucleus centralis erhalten ihre spontane

Aktivierung von der *Formatio reticularis*. Von dort aus werden die Signale zu größeren Kortexregionen fortgeleitet. (Übersicht: Kugler, 1981).

Auf Abbildung 54 sind die vier verschiedenen Wellenformen eines normalen Elektroenzephalogramms dargestellt.

Alpha-Wellen sind rhythmische Wellen mit einer Frequenz von 8-14 Impulsen pro Sekunde. Sie stellen den Ruherhythmus eines entspannten Individuums mit geschlossenen Augen dar.

Beta-Wellen haben eine Frequenz von 14 Hz und mehr. Sie werden oft als Grundaktivität bezeichnet, die bei wachen, aufmerksamen Testpersonen zu finden ist. Theta-Wellen haben Frequenzen zwischen 4 und 7 Hz.

Delta-Wellen schließen alle EEG-Aktivität unter 3,5 Hz ein. Delta- und Theta-Aktivität finden wir in Schlaf- und Narkosestadien, aber auch bei Schädeltrauma oder Koma (Brazier, 1962; Kugler, 1981).

Die Amplitude der Alpha-Wellen beträgt im Mittel 50 μ V. Raschere EEG-Aktivität, z.B. Beta-Wellen haben in der Regel kleinere Amplituden. Mit einer Verlangsamung der Frequenz zum Theta- oder Delta-Bereich ist meist eine Amplitudenzunahme verbunden.

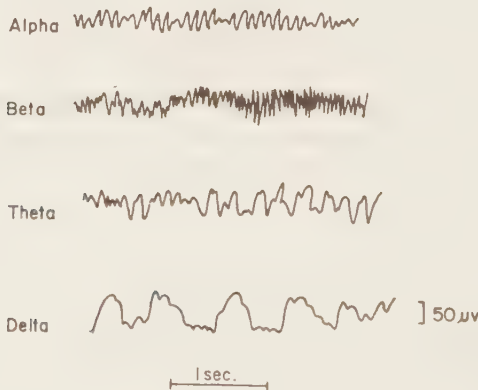


Abbildung 54:

Die vier typischen Wellenformen des EEG. Alpha-Wellen (8-14 Hz); Beta-Wellen (14-30 Hz); Theta-Wellen (4-7 Hz); Delta-Wellen 0-4 Hz). Aus: Guyton, 1971b.

3. Faktoren, die das EEG beeinflussen

a. Arterielle Kohlendioxidspannung (PaCO_2)

Eine Hypokapnie durch Hyperventilation (respiratorische Alkalose) führt im EEG zu Frequenzverlangsamung mit Vergrößerung der Amplitude aller Wellen. Eine Hyperkapnie bzw. respiratorische Acidose löst eine Frequenzsteigerung und Amplitudenabnahme aus (Gibbs et al., 1940; Lennox et al., 1938; Preswick et al., 1965; Swanson et al., 1958). Auf die zugrundeliegenden Ursachen wird in den folgenden Kapiteln eingegangen.

b. Arterielle Sauerstoffspannung (PaO_2)

Die arterielle Hypoxie hat eine Verlangsamung der EEG-Wellen zur Folge, wenn der PaO_2 80 mm Hg unterschreitet. Extreme Hypoxie (PaO_2) von 25 mm Hg und darunter bringt das EEG zum Erlöschen (Bokonjic, 1963; Fitzpatrick et al., 1976).

c. Änderungen der regionalen Durchblutung des Gehirns (rCBF)

Innerhalb physiologischer Bereiche besteht eine gute Korrelation zwischen der EEG-Aktivität und dem regionalen zerebralen Blutfluß. Die mittlere Frequenz im EEG steigt parallel mit der Erhöhung der Hirndurchblutung im Kortex an. Werden die mittleren EEG-Frequenzen durch sensorische Stimulation beschleunigt, steigt auch der regionale zerebrale Blutfluß an (Baldy-Moulinier und Ingvar 1968). Untersuchungen am Menschen von SUNDT et al., (1981) während Karotis-Endarterektomie zeigen, daß zur Aufrechterhaltung eines quasi normalen EEG (über einen begrenzten Zeitraum) mindestens 40 % der normalen Hirndurchblutung erforderlich ist. Wird ein Wert von ungefähr 25 ml/min pro 100 g Gewebe unterschritten, so kommt es sehr schnell zu Frequenzverlangsamung und Amplitudenanstieg (Übersichten: Paulson, 1971, 1974). Das EEG verflacht, wenn der Hemisphärenblutfluß unter einen Grenzwert von 20 ml/min pro 100 g abfällt (Sharbrough et al., 1973; Trojaberg und Boysen, 1973).

d. Änderungen des Stoffwechsels

Die Abnahme des Sauerstoffgehaltes im Gehirn, wie sie bei Hyperventilation eintritt, ist vermutlich ein wichtiger Grund für die EEG- Verlangsamung (Reivich et al., 1966). Auch Temperaturänderungen haben einen Einfluß auf das EEG. Temperaturerhöhungen führen zu erhöhter EEG-Intensität, Temperaturerniedrigung unter den physiologischen Bereich geht mit einem Abflachen des EEGs einher (Ten Cate et al., 1949). Die von BERGER (1933) geäußerte Vermutung, daß das EEG Hinweise über den Hirnstoffwechsel liefert, scheint den Tatsachen zu entsprechen. Das hochfrequente EEG bei epileptischen Entladungen geht mit einer erhöhten Sauerstoffaufnahme des Gehirns einher (Blennow et al., 1977). Das langsamwellige Narkose-EEG ist mit einer verminderten zerebralen Sauerstoffaufnahme assoziiert (Herrschaft, 1975).

4. EEG im Schlaf

Im Schlaf kommt es zur bekannten Alphadesintegration des EEG. Es herrschen Wellen niedriger Frequenz und großer Amplitude (Theta-Wellen) vor. Tiefe Schlafstadien sind durch ein EEG mit langsamen Wellen charakterisiert. Dennoch steigt die regionale Hirndurchblutung in dieser Schlafphase etwas an (Kanzow und Krause, 1962; Kanzow et al., 1962; Mangold et al., 1955). Dies gilt für Versuchstiere wie für Menschen. Es gibt keine Erklärung für dieses Phänomen. Im REM-Schlaf zeigt das EEG eine bemerkenswerte Aktivierung. Es kommt zu Frequenzerhöhungen, die an EEG-Befunde von wachen Versuchspersonen erinnern (Reivich et al., 1968). Die regionale Hirndurchblutung kann bis zu 170 % ansteigen (Baust, 1967; Kanzow et al., 1962; Seylaz et al., 1971).

5. EEG-Veränderungen in Narkose

a) Allgemeine Veränderungen

Die Narkose verändert das EEG in typischer Weise. Es entsteht ein langsamwelliges, gleichförmiges EEG. Die EEG-Veränderungen sind jedoch von Tiefe und Art der

Narkose abhängig (Herrschaft, 1975).

Da wir bei unseren Versuchen eine Ketamin-Xylazin-Narkose durchführten, erscheint es wichtig, genauer auf die pathophysiologischen Effekte dieser Anästhetika einzugehen.

b) Dissoziative Anästhesie durch Ketamin

Eine Sonderstellung unter den volatilen, gasförmigen wie auch injizierbaren Narkotika nimmt Ketamin ein. Ketamin ruft eine sogenannte "dissoziative" Anästhesie hervor. Dieser Zustand wird als funktionelle, elektrophysiologische Trennung von thalamo-neokortikalem- und limbischem System interpretiert (Corssen et al., 1968). Dieser Zustand kann auch als Katalepsie bezeichnet werden: Die Augen des Narkotisierten sind geöffnet, Schutzreflexe bleiben erhalten. Während adäquater chirurgischer Narkosetiefe kommt es zu gerichteten Bewegungen, die jedoch nicht auf Schmerzreize zurückzuführen sind. EEG-Untersuchungen beim Menschen zeigen einen Wechsel von Alpha-Rhythmus zu kontinuierlicher, monomorpher Theta-Aktivität mittlerer Amplitude über der gesamten Konvexität (Corssen et al., 1968).

c. Ketamin und Epilepsie

Trotz seiner aktivierenden Eigenschaften gibt es keinen Anhalt dafür, daß Ketamin Spike- oder Polyspike-Aktivität im EEG auslöst. In Untersuchungen mit Katzen unter z.T. hohen Ketamindosen wurden Änderungen im EEG als Medikament-induzierte Krampfantladungen angesehen. Daraus wurde auf eine mögliche epileptogene Wirkung von Ketamin geschlossen (Mori et al., 1971). Untersuchungen von WINTERS (1972) schienen eine epileptogene Wirkung von Ketamin auf den Menschen zu bestätigen und riefen unter den Anästhesisten weltweit Verunsicherungen hervor. KUGLER (1981) widerspricht jedoch der Ansicht, daß es sich bei den beobachteten EEG-Veränderungen um Krampfpotentiale handelt. Obgleich epileptiforme Reaktionen im Thalamus und limbischen System gesehen werden, gibt es keinen Hinweis dafür, daß sich diese Reaktionen zum Kortex ausbreiten (Ferrer-Allado, et al., 1973; Corssen et al., 1974). Zudem weisen neuere Studien eher auf antikonvulsive Eigenschaften von Ketamin hin (Reder et al., 1980).

d. Wirkungen von Ketamin auf Kreislauf und Stoffwechsel des Gehirns

TAKESHITA et al., (1972) untersuchten den Einfluß von Ketamin auf Kreislauf und Stoffwechsel des Gehirns gesunder Männer. Anästhetische Ketamindosen steigern den arteriellen Blutdruck und führen über eine Verminderung des zerebrovaskulären Widerstandes zu einer drastisch erhöhten Hirndurchblutung und einem erhöhten zerebralen Perfusionsdruck. Die arterielle Sauerstoffspannung (PaO_2) bleibt konstant, die arterielle Kohlendioxidspannung steigt an. Die Parameter des Hirnstoffwechsels, z.B. die Sauerstoff- und Glukoseaufnahme des Gehirns werden durch Ketamin nicht signifikant verändert.

e. Kombination von Ketamin und Xylazin

Die i.v.-Applikation des Sedativums Xylazin in einer therapeutischen Dosis (2 mg/kg Xylazin und 10 mg/kg Ketamin) verändert das EEG ausgewachsener Pferde in folgender Weise. Eine Grundaktivität von 25 bis 30 Herz mit einer Amplitude um 20 μV weicht einem Delta-Wellen-EEG von 1-3 Hz mit einer Amplitude von 10-20 μV . Gelegentlich sind höherfrequente Wellen von 10 Hz mit einer Amplitude von 10-40 μV oder einzelne Alpha-Spindeln eingestreut. Die zusätzliche Applikation von Ketamin drei Minuten später verstärkt die Delta-Aktivität mit hoher Amplitude (Purohit et al., 1981).

6. EEG bei schweren Schädel-Hirn-Verletzungen

a. Traumatische Läsionen des Mesencephalon und basalen Diencephalon

Bilaterale Schädigungen des hinteren Hypothalamus oder des oberen Mittelhirndaches produzieren generalisierte polymorphe Delta-Aktivität. Unilaterale Mittelhirndachläsionen erzeugen keine Deltaaktivität, jedoch hat die einseitige Schädigung des Hypothalamus eine ipsilaterale Delta-Aktivität zur Folge (Kennrad, 1943; Knott et al., 1955; Lindsley et al., 1949). Wesentlich unklarer ist die Situation bei Läsionen des Thalamus. Grundsätzlich gilt, daß die Mehrzahl

der thalamischen Läsionen mit unilateralen Deltawellen einhergehen. Art und Ausbreitung der Delta-Aktivität ist jedoch sehr unterschiedlich ausgeprägt und scheint nicht direkt von der Lage oder der Größe der Läsion im Thalamus abzuhängen (Gloor et al., 1977; Hirose et al., 1975; Nakamura und Ohye, 1964). Das Auftreten von Deltawellen bei den hier dargestellten Läsionen beruht vermutlich auf einer Deafferenzierung des Kortex, wobei zu klären bleibt, welche Bahnen im einzelnen unterbrochen sind. Es wäre vorstellbar, daß transkranielle Druck-erhöhungen (Einklemmung des Gyrus parahippocampalis in den infratentoriellen Raum) zur Entkopplung von Thalamus und Formatio reticularis führen.

b. Traumatische Läsionen des Subkortex

Läsionen der weißen Substanz durch Thermokoagulation erzeugen bei Katzen typische polymorphe Delta-Aktivität in der Kortexregion über der Läsion. Die Deltawellen haben eine Frequenz von 1-2 Hz und eine Amplitude bis zu 500 μ V. Gelegentlich sind etwas schnellere Wellen (3-4 Hz) eingestreut. Die Deltawellen treten sofort nach Induktion des Traumas auf, und ändern sich in den folgenden Stunden kaum. Von der desynchronisierten Grundaktivität der Versuchstiere unterscheiden sie sich deutlich. Die Amplitudenhöhe der Grundaktivität verringerte sich nach dem Trauma (s.a. Gloor et al., 1977).

c. Traumatische Läsionen des Kortex

Eine kortikale, auf die graue Substanz beschränkte Läsion hat nur eine Reduktion der Amplituden der Grundaktivität zur Folge. Deltawellen treten nicht auf (Gloor et al., 1977).

d. EEG nach Kälteläsion

Klinische Untersuchungen des EEG während der ersten Stunden nach schweren gedeckten Schädelhirnverletzungen zeigen eine Abflachung der Amplitude und eine Verlangsamung des Grundrhythmus, jedoch ohne Abhängigkeit zum Ausmaß der Bewußtseinsstörung, dem anatomischen Schaden oder zur Prognose (Kellaway, 1955;

Silvermann, 1962; Ulett, 1955). Meist ist aus technischen Gründen (Computertomographie, Operation) eine EEG-Überwachung bei schwer Schädel-Hirn-Verletzten in der Akutphase über einen längeren Zeitraum schwer möglich. SCHAUL et al., (1976) behaupten, daß nach Kältetrauma auftretende epileptische EEG-Veränderungen nicht auf die Ödembildung oder die intrakranielle Drucksteigerung zurückzuführen sind, sondern ihren Ausgang vom Nekrosefokus nehmen. LEWIN (1972) zieht ähnliche Schlüsse. Von diesen Veröffentlichungen abgesehen gibt es wenige Untersuchungen über Veränderungen des EEG durch eine fokale Kälteläsion des Gehirns. Vielleicht zu Unrecht, denn dies Modell ist mit dem Kontusionsherd beim Schädeltrauma des Menschen gut vergleichbar (Klatzo et al., 1967; Klatzo, 1972). KNOBLICH et al., (1979) induzierte bei Katzen in diesen Untersuchungen ähnliches Kältetrauma. Er fand in einem Zeitraum bis zu 8 Stunden nach Trauma keine konvulsiven Entladungen im EEG. Nach dem Trauma trat eine progressive Verflachung des EEG auf. Delta- und Thetawellen traten bei dieser Versuchsanordnung nur unregelmäßig auf (s.a. "Kältetrauma und EEG").

e. Einfluß von Hirnödemen und erhöhtem intrakraniellen Druck auf das EEG

Durch die Einführung der Computertomographie sind die Beziehungen zwischen Hirnödem und EEG klarer geworden. GASTAUT, et al., (1979) kommen in einer klinischen Studie über Patienten mit Hirntumoren zu dem Schluß, daß die Schwellung des Gehirns nur in 9,5 % aller Fälle als Ursache für EEG-Veränderungen in Frage kommt. STEUDEL, et al. (1976) meint hingegen, daß bei Hirntumoren eine direkte Korrelation bestehe zwischen dem Ausmaß der Schwellung und dem Umfang der EEG-Veränderungen. Diese Korrelation wird aber vielfach eingeschränkt durch Art, Sitz und Größe des Tumors.

Seit den Studien von TIBERIN, et al., (1963); SCHAUL, et al., (1976) und GLOOR, et al., (1977) wird allgemein anerkannt, daß ein Hirnödem per se das EEG so gut wie nicht verändert. Es ist wahrscheinlicher, daß EEG-Veränderungen über eine Erhöhung des intrakraniellen Druckes im Zusammenhang mit der Ödembildung entstehen. Dadurch kommt ein Zirkulus vitiosus in Gang, der das EEG durch Beeinträchtigung von Hirndurchblutung und Stoffwechsel verändert (Baethmann et al., 1981). Die in den vorhergehenden Kapiteln beschriebenen EEG-Befunde könnten

dann ihren Ursprung in einer Schädigung von Thalamus, Hypothalamus, des Mesencephalon oder Diencephalon haben, denn sie gleichen den EEG-Formen, die durch eine experimentelle Läsion dieser Bereiche entstehen.

f. EEG und Koma

Allgemeines

Der Wert des EEG zur Beurteilung komatöser Zustände ist oft bestätigt worden. Das EEG kann bei der Diagnose von fokalen Herden, Barbituratintoxikationen, Status epilepticus und metabolischen Encephalopathien von Nutzen sein (Arfel, 1975; Chatrian, 1975; Courjon, 1972; Kurtz et al., 1968; Loeb, 1975; Naquet, et al., 1967; Pampiglione, 1975; Prior, 1973; Silvermann 1975). Es zeigt sich, daß vor allem wiederholte EEG-Ableitungen in der akuten Phase des Komats wichtig sind, für die Beurteilung wie auch für die Prognose (Bricolo, et al., 1973; Bricolo, 1976; Bricolo und Turella, 1973). NAU, et al., (1979) kommen in einer vergleichenden Studie zwischen EEG und Computertomographie (CT) zu dem Ergebnis, daß das klinisch-neurologische Defizit beim schweren Schädel-Hirn-Trauma besser mit dem EEG korreliert als mit dem Computertomogramm. Durch Einführung der computer-gestützten EEG-Auswertung ist es auch auf der Intensivstation möglich, das EEG in geraffter Form abzuleiten, wodurch bessere Einblick in Veränderungen über längere Zeiträume hinweg möglich sind (Bricolo, et al., 1978; Karnaze, et al., 1982). Auf den ersten Blick erscheint das EEG eines komatösen Patienten als zufällige Folge langsamer, hochamplitudiger Wellen (Delta- und Thetawellen). Ein Rhythmus ist nicht zu erkennen. Mit der gerafften Frequenzanalyse (compressed spectral array, CSA) lassen sich jedoch drei, im Verlauf abwechselnde Grundmuster erkennen. In der Mehrzahl der Fälle wird die Analyse durch Seitendifferenzen des Koma-EEG erschwert.

Langsamwelliges, monotones EEG

Die Häufigkeit dieses EEG-Typs beträgt 18 % von 128 untersuchten komatösen Patienten (Bricolo, et al., 1978). Es finden sich in der Hauptsache gleichförmige

Delta- und Thetawellen. Schnelle Hintergrundfrequenzen sind stark reduziert. Patienten mit diesem EEG-Typ sind tief komatös und haben Hinweise auf eine Mittel- und Stammhirnschädigung. Die Prognose ist sehr ungünstig. Der finale Verlauf ist durch eine schrittweise Reduktion der Deltaamplituden bis zum isoelektrischen EEG gekennzeichnet. Bei unseren Versuchstieren war dieser Verlauf in der Gruppe mit zusätzlicher zerebraler Ischämie zu beobachten. (s.a. Abb. 45,46).

"Veränderliches" EEG

BRICOLO, et al., (1978) finden diesen EEG-Typ in 77 % der untersuchten Komapatienten. 66 % der Patienten mit "veränderlichem" EEG überlebten. Allerdings geht aus der Studie nicht hervor, wie schwer das verbleibende neurologische Defizit der Überlebenden war. Von KARNAZE et al., (1982) wurden die Spätergebnisse ebenfalls nicht aufgeschlüsselt. Die Autoren verwenden außerdem eine veränderte EEG-Klassifizierung, wodurch ein Vergleich erschwert ist. Die EEG-Spektren dieser Patienten sind durch eine konstante, dominante Aktivität im niedrigen Frequenzbereich charakterisiert. Gelegentlich treten höherfrequente Anteile (Alpha- und Betawellen) in unterschiedlicher Ausprägung auf (Bricolo, et al., 1978). In unseren Versuchen traten - vermutlich wegen der ausgeprägten primären und sekundären Hirnschädigung - diese EEG-Muster nicht auf.

EEG mit Alpha-Aktivierung

1953 wurden diese EEG-Befunde im Koma zum ersten Mal von LOEB und POGGIO beobachtet. Als Alpha-Koma (Westmoreland, et al., 1975), Alpha-pattern-Koma (Moller, 1978), Borderline-Spectrum (Bricolo, et al., 1978) oder Alpha-Aktivierung (Knoblich, et al., 1979) werden Fälle bezeichnet, bei denen das EEG trotz tiefer Bewußtlosigkeit Aktivität im Alpha-Frequenzband hat und damit eigentlich "normal" erscheint. Das EEG im Alpha-Koma ist durch das Vorherrschen einer rhythmischen Aktivität zwischen 8 bis 15 Hz und einer Amplitude von 5 - 50 μ V gekennzeichnet. Langsame oder schnellere Frequenzen treten in den Hintergrund (Vignaendra, et al., 1974).

BRICOLO, et al., (1978) fanden bei spektralanalytischen Untersuchungen von EEGs

mit Alpha-Koma schmalbasige, spektral reine Alpha-Peaks.

Angaben über die Häufigkeit des Alpha-Komas variieren. Vor Anwendung der compressed spectral array-Technik war diese Koma-Form und ihre prognostische Bedeutung relativ unbeachtet. Heute wird von LOEB (1975) und BRICOLO et al., (1978) ihre Häufigkeit mit 4.1 - 7 % aller Fälle mit Koma angegeben. Diese Zahl stimmt interessanterweise recht gut mit unseren Beobachtungen überein, wenngleich wegen der geringen Häufigkeit - es handelt sich nur um 1 Versuch von 15 - eine statistische Aussage nicht möglich ist. Auf der anderen Seite glaubt KNOBLICH, et al., (1979), daß die Häufigkeit bei 50 % liegt. Diese Schlußfolgerung könnte jedoch mit der von ihm verwendeten Versuchsanordnung zusammenhängen.

Ursprünglich wurde als Ursache des Alpha-Komas eine umschriebene Stammhirnläsion in der Pons bzw. pontomesenzephaler Areale vermutet (Chatrian, et al., 1964; Jones, et al., 1972; Kaada, et al., 1961; Loeb und Poggio, 1953; Lundervold, et al., 1956). Später wurden Alpha-Koma beobachtet, denen vorwiegend ein primär diffuser Schaden des Großhirns zugrunde lag ohne sicheren Hinweis für eine Stammhirnschädigung. (Chokroverty, 1975; Grindal und Suter, 1975; Moller, 1978; Vignaendra, et al., 1974). Die Ansichten über die prognostische Bedeutung des Alpha-Komas sind kontrovers. Einige Autoren halten das Alpha-Koma für ein prognostisch günstiges Zeichen (Hockaday, et al., 1965; Pampiglione und Harden, 1968; Pampiglione, 1975). Andere Autoren leiten vom Auftreten des Alpha-Koma eine schlechte Prognose ab (Binnie, et al., 1970; Brierly et al., 1971; Westmoreland, et al., 1975). SORENSEN, et al., (1978) sieht keine prognostische Bedeutung. Die Autoren finden bei Patienten mit Alpha-Koma nach zerebraler Anoxie wegen eines Herzinfarkts keinen Unterschied in der Prognose gegenüber entsprechenden Patienten ohne diesen EEG-Befund.

7. Eigene Befunde

a. Allgemeines

Von 15 Versuchsverläufen der Gruppe 2 (siehe Methodik) waren 11 "nicht-ischämisch", 4 Experimente hatten einen Verlauf mit zusätzlicher zerebraler

Ischämie. Die Ischämiedauer (Definition s.o.) variierte von 30 bis 195 Minuten. Die Ursache des Unterschiedes in der Häufigkeit zwischen Serie 1, bei der annähernd 50 % ischämische Verläufe gefunden wurden und Serie 2 bleibt unklar. Möglich wäre, daß die Anzahl der Versuche in Gruppe 2 zu gering war. Der Versuch mit Alpha-Aktivierung gehört in die "nicht-ischämische" Gruppe.

b. Narkose

Bei Katzen gilt eine Hirnstromableitung mit niedriger Frequenz und höherer Amplitude als Zeichen von Ruhe und Entspannung. Im Gegensatz dazu hat das EEG von wachen Katzen Wellen hoher Frequenz und kleiner Amplitude (Kanzow und Krause, 1962). Das EEG von narkotisierten Katzen (Abb. 28,29) ist in unseren Versuchen mit Ketamin-Xylazin in Abhängigkeit von der Narkosetiefe charakteristisch verändert (siehe auch: EEG und Narkose). Das EEG entspricht den Befunden, die PUROHIT, et al., (1981) bei Pferden in gleicher Narkose gewonnen haben. Die Ketamin-Xylazin Narkose ist wegen ihrer ausgeprägten Betonung der Delta-Frequenzen im EEG sicher nicht besonders geeignet zur Beurteilung komatöser Zustände, bei denen auch eine Delta-EEG auftritt.

c. Verläufe ohne zusätzliche zerebrale Ischämie

Die relative Gleichförmigkeit des EEG-Spektrums während Applikation der Läsion könnte zum Teil durch die Kühlung des Gehirns bedingt sein (s. Abb. 32). Experimente von TEN CATE et al., (1949) zeigen, daß die Amplitude des EEG bei Körpertemperaturen unter 30 °C schrittweise abnehmen. Bei Körpertemperaturen von 18 bis 20 °C verschwindet die elektrische Aktivität des Gehirns völlig. Nach Induktion des Traumas entwickelte sich ein zunehmend Delta-Wellen-betontes EEG in allen Kanälen. Die Herdseite war am deutlichsten betroffen. Auffallend war die Konstanz der mittel- bis hochfrequenten Anteile im Powerspektrum der bifrontalen Ableitungen zwischen 1 bis 6 Stunden nach Trauma. Eine elektrische Entkopplung von Kortex und Formatio reticularis könnte die Ursache des zunehmenden Delta-EEGs sein. Eine andere Erklärung könnte in der Zunahme des intrakraniellen Druckes (ICP) gesehen werden, der selbst in mäßigem Umfang und ohne den zerebra-

len Perfusionsdruck (CPP) weitgehend zu beeinträchtigen, durch Aufbau eines transtentoriellen Druckgradienten Ursache für eine supra-infratentorielle Hirnmassenbewegung sein könnte, mit entsprechenden Auswirkungen auf die Hirnströme, insbesondere der Formation reticularis. GLOOR, et al., (1977) fanden, daß auf den Kortex begrenzte Läsionen des Gehirns keine Deltaaktivität erzeugen. In unseren Versuchen war 6 Minuten nach dem Trauma eine deutliche Abnahme der EEG-Power in allen Frequenzen feststellbar (Abb. 32). Dies könnte mit der Auslösung eines "spreading depression" Phänomens zusammenhängen (Echlin, 1948; Leao, 1944; s.a. Knoblich et al., 1979).

Im Verlauf der Versuche kommt es zum Einstrom der vasogenen Ödemflüssigkeit in die subcorticale weiße Substanz. Auch tiefer gelegene Strukturen des Diencephalon und Mesencephalon könnten in ihrer Funktion dadurch beeinträchtigt werden. Eine Störung dieser Strukturen oder ihrer Bahnen könnte sich in einer Zunahme der Power der langsamen Frequenzen des Delta- und des Thetabandes, besonders auf der Traumaseite auswirken (s.a.: Abb. 38) (Gloor et al., 1977; Kennard, 1943; Knott et al., 1955; Lindsley, et al., 1949). Die Verminderung der schnellen Frequenzanteile im EEG könnte auch für eine Störung des Energiestoffwechsels sprechen, weil die hohen Frequenzen besonders eng mit diesem Parameter korrelieren sollen (Emmenberger, et al., 1973). Dieser Annahme steht jedoch entgegen, daß der zerebrale Perfusionsdruck in den "nicht-ischämischen" Versuchen nie in kritische Bereiche abfiel. Eine ausreichende Perfusion des Gehirns sollte daher immer gewährleistet gewesen sein.

d. Alpha-Aktivierung

Ein Versuchstier entwickelte eine sog. "Alpha-Aktivierung". Das Tier gehörte der "nicht-ischämischen" Gruppe an. Der intrakranielle Druck stieg nie über 25 mm Hg, der zerebrale Perfusionsdruck sank nie unter 83 mm Hg (s.a.: Abb. 48,49,50). Die Alpha-Aktivierung wurde erkennbar an der in der Fast-Fourier Transformation sich deutlich abzeichnenden Zunahme der EEG-Power im Bereich von 12 bis 15 Hz fünf Stunden nach Induktion des Traumas (Abb. 49). Bei KNOBLICH et al., (1979) trat eine Alpha-Aktivierung regelmäßig innerhalb 30 min nach dem Trauma (Kälteläsion) auf. Vermutlich war das Trauma durch Verwendung eines Kühlstempels

von 20 mm Durchmesser ausgeprägter. Auch die Verwendung der Stickoxidul (N_2O -Narkose) könnte zu einem häufigeren Auftreten der Alpha-Aktivierung geführt haben. Der intrakranielle Druck (ICP) stieg nach dem Trauma regelmäßig bis über 80 mm Hg an, daraus resultierte ein ungenügender zerebraler Perfusionsdruck.

Direkte Schädigungen pontiner, pretrigeminaler Zentren des Gehirns erzeugen bei Katzen ebenfalls ein Alpha-EEG (Batini et al., 1958). Da in unseren Versuchen der Hirndruck nur mäßig hoch war, ist eine Schädigung dieser Hirnregion durch eine Druckwirkung oder Einklemmung unwahrscheinlich. KNOBLICH deutet die Alpha-Aktivierung als unspezifisches Stresszeichen ohne histo-pathologisches Korrelat. Möglich wäre eine Schädigung dienzeptionaler und/oder mesenzeptionaler Zentren durch Ödemwirkungen. Zusammengefasst erscheint das Phänomen der Alpha-Aktivierung in seiner Bedeutung nach wie vor unklar. Vielleicht werden Messungen der regionalen Stoffwechselaktivität und Durchblutung der vermutlich beteiligten Zentren, zusammen mit einer selektiven EEG-Ableitung, mehr Licht auf dieses interessante Phänomen werfen.

e. Verläufe mit zusätzlicher zerebraler Ischämie

In der Anfangsphase waren die nicht-ischämischen wie auch ischämischen Versuchsverläufe weitgehend ähnlich. Dann kam es aber bei ungefähr 1/3 der Versuche zum Anstieg des intrakraniellen Druckes (s.a. 6. Diskussion der eigenen Befunde). Analog dazu trat eine Verminderung der EEG-Power in allen Frequenzen auf. Die zugrundeliegenden pathophysiologischen Zusammenhänge dieses Prozesses, der Wechselwirkung von primärer Raumforderung - intrakraniell Druck - Hirndurchblutung und hirnelektrischer Aktivität, lässt sich durch das in Abbildung 55 gezeigte Konzept von BAETHMANN (1981) veranschaulichen. Durch das vasogene Ödem und die vermutlich hyperämisch dilatierten perifokalen Hirngefäße kommt es infolge der Raumforderung zum Anstieg des intrakraniellen Druckes, sobald die Compliance des intrakraniellen Raumes erschöpft ist. Wegen des geringen Unterschiedes von intrakraniell Druck und dem Druck in den Hirnvenen unter normalen Bedingungen ist als Erstes die Aufrechterhaltung der venösen Zirkulation durch den steigenden intrakraniellen Druck bedroht. Es kommt sofort zu einer autoregulatorischen Kompensation durch Dilatation der Arteriolen. Dadurch nimmt das in-

trakranielle Blutvolumen zu, der intrakranielle Druck steigt weiter, der Zirkulus vitiosus dreht sich schneller bis zum Versagen der Hirnzirkulation und Erlöschen des EEG.

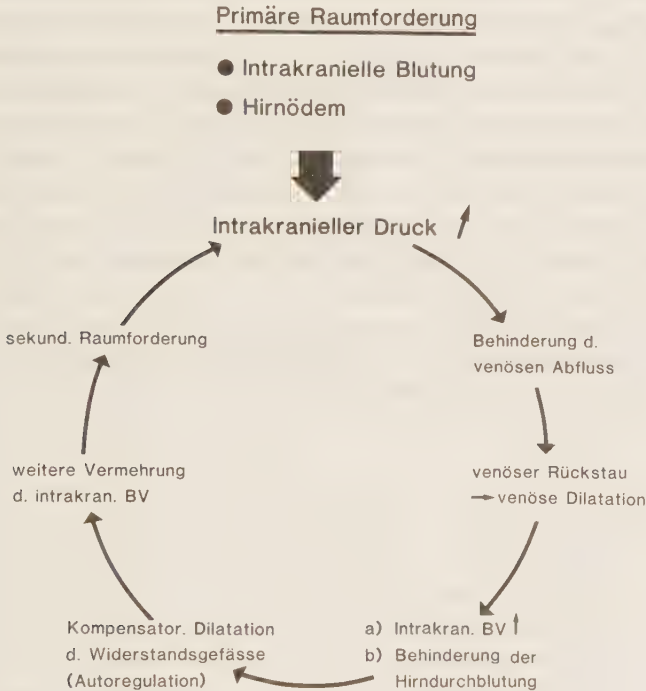


Abbildung 55:

Mechanismen der intrakraniellen Drucksteigerung beim traumatischen Hirnödem. Durch das vasogene Ödem und evtl. eine vasoparalytische Kongestion der peripheren Hirngefäße kommt es durch die Raumforderung zum Anstieg des intrakraniellen Druckes, sobald die Compliance des intrakraniellen Raumes erschöpft ist. Wegen des geringen Unterschieds von intrakranielltem Druck und dem Druck in den Hirnvenen ist die Aufrechterhaltung der venösen Zirkulation als erstes durch den steigenden intrakraniellen Druck bedroht. Es kommt deshalb sofort zu einer autoregulatorischen Kompensation durch Dilatation der Arteriolen. Dadurch nimmt das intrakranielle Blutvolumen zu, der intrakranielle Druck steigt weiter, der Zirkulus vitiosus dreht sich schneller.

8. Synopsis

Die vorliegenden Ergebnisse und Analysen sind eine erste Auseinandersetzung mit den Veränderungen des EEG bei Kältetrauma. Bisher sind nur wenig experimentelle Untersuchungen über das EEG in dem Modell einer fokalen Gewebsläsion durchgeführt worden. Die vielfältigen Möglichkeiten der Auswertung des EEG, z.B. die Analyse des Powerspektrums, sind in den vorliegenden Untersuchungen als Grundelemente verwendet worden. Weitere Details ließen sich durch größere zeitliche wie räumliche Dichte bzw. Auflösung der EEG-Ableitung erreichen, eventuell auch durch aufwendigeres statistisches Inventar. Dies war jedoch nicht das primäre Anliegen der Untersuchung. Immerhin zeigte die Analyse des analogen EEG und dessen powerspektrographische Verarbeitung die große Empfindlichkeit, globale, sicherlich Blutfluß-abhängige, Veränderungen der Hirnfunktion zuverlässig und quantitativ zu erfassen und zu beurteilen. Ein derartiger Ansatz wäre auch für entsprechende Fragestellungen der Klinik ein wichtiger Beitrag.

E. ZUSAMMENFASSUNG

Ziel dieser Untersuchung war es, mit einem experimentellen Modell, das einem traumatischen Kontusionsherd oder Hirninfarkt ähnlich ist, die pathophysiologischen Veränderungen in der frühen posttraumatischen Phase zu studieren. Ein wichtiger Aspekt der Kälteläsion ist, daß durch irreversible Zerstörung von Hirnparenchym ein Defekt der Blut-Hirnschranke entsteht, der zum Einstrom eines vasogenen Ödems in das perifokale Hirnparenchym führt und dadurch eine Hirnschwellung verursacht. Beides, der nekrotische Herd und die Schrankenstörung sind Voraussetzung für die Freisetzung und Aktivierung neurotoxischer Substanzen, die vitales Gewebe in der Umgebung des Nekrosefokus sekundär schädigen. Die Bildung bzw. Freisetzung derartiger Mediatorsubstanzen werden in einen lawinenartigen Prozess aktiviert. Der sekundäre Untergang von Hirngewebe in der Nachbarschaft einer Primärläsion könnte unter Umständen therapeutisch verhindert oder zumindest abgeschwächt werden, wenn Einzelheiten der zugrundeliegenden molekularen Vorgänge der Bildung und Liberierung von Mediatorsubstanzen bekannt wären.

Die Induktion des standardisierten Kältetraumas führte spontan zur Bildung von 2 Versuchsgruppen mit unterschiedlichem Anstieg des intrakraniellen Druckes und damit unterschiedlicher Verminderung des zerebralen Perfusionsdrucks. Die Aufschlüsselung dieser Versuche mit und ohne zusätzliche zerebrale Ischämie geschah durch die Überwachung des intrakraniellen Druckes (ICP), des Elektroenzephalogramms und durch die Bestimmung der energiereichen Phosphatester und Glykolyseparameter im kontralateralen Gehirn. Die Kombination der ermittelten Größen ergab ein zuverlässiges Bild zur Beurteilung der Perfusionsverhältnisse des Gehirns. Klassische Ergebnisse, z.B. von SCHMAHL (1965), SIESJÖ und ZWETNOW (1970a,b) können bestätigt werden. In Versuchen mit Absinken des zerebralen Perfusionsdrucks unter einen kritischen Wert (25 -35 mm Hg) kam es zur Verarmung energiereicher Metabolite des Hirngewebes, wie z.B. Phosphocreatin (PC) oder Adenosintriphosphat (ATP). Die anaerobe Glykolyse springt an, wie aus dem Konzentrationsanstieg von Laktat und Pyruvat im Hirngewebe ersichtlich.

Unser besonderes Interesse galt den freien ungesättigten Fettsäuren. Im Liquor cerebrospinalis, der vor Induktion der Kälteläsion aus der Zisterna magna der Versuchstiere gewonnen wurde, kamen freie Fettsäuren unter Kontrollbedingungen nur in kaum meßbaren Konzentrationen vor. Die Untersuchungen der vasogenen Ödemflüssigkeit können zum ersten Mal zeigen, daß freie Fettsäuren in der perifokalen Ödemzone in pathologischen Konzentrationen vorhanden sind. Der Vergleich ihrer Konzentrationen mit denjenigen im Plasma spricht dafür, daß diese Substanzen zusammen mit der Ödemflüssigkeit in das perifokale Hirngewebe transportiert wurden. Eine wichtige Ausnahme ist Arachidonsäure (C20:4). Ihr Konzentrationsvergleich zwischen Ödemflüssigkeit und Plasma spricht dafür, daß zusätzlich zur Aufnahme aus dem Intravasalraum eine Freisetzung aus dem betroffenen Hirngewebe stattgefunden hat. Arachidonsäure ist von besonderem Interesse als Ausgangssubstanz für die Prostaglandin- und Leukotriensynthese und die Bildung freier Radikale. Das Hinzutreten einer zerebralen Ischämie führte jedoch nicht zu einem weiteren Anstieg von Arachidonsäure oder anderer Fettsäuren in der Ödemflüssigkeit, wie es im Fall von Glutamat beobachtet wurde.

Als funktioneller Parameter wurde das EEG in der Frühphase des experimentellen Traumas unter Anwendung der Fast-Fourier-Transformation zur Analyse des Powerspektrums untersucht. Das Modell der fokalen Kälteläsion stellte sich hierfür als geeignet heraus, um die Frühphase des traumatischen Insults zu studieren. Es war möglich, EEG-Befunde aus 3 typischen Verläufen zu differenzieren:

1. Eine drastische Erhöhung des intrakraniellen Druckes mit Entwicklung einer zerebralen Ischämie und Erlöschen des EEG.
2. Ein mäßiger Anstieg des intrakraniellen Druckes (ICP) mit Entwicklung einer Delta-Dominanz im EEG-Powerspektrum.
3. Alpha-Aktivierung, jedoch ohne spezifische Zuordnung zum ICP-Verlauf.

Die statistische Auswertung der EEG-Powerspektren ergab einen Anstieg von Theta- und Alpha-Frequenzen um 50%. Bei Hinzutreten zerebraler Ischämie fielen die Alpha- und Beta-Frequenzen drastisch ab. Die Deltaaktivität nahm in beiden Versuchsgruppen (ischämisch, nicht-ischämisch) um ca. 300% zu. Durch die Com-

puteranalyse besteht die Möglichkeit, auch EEG- Informationen relativ langer Zeiträume übersichtlich darzustellen. Dies sollte in Zukunft wachsende Bedeutung für die Beurteilung und Therapie von schwer Schädel-Hirnverletzten auf der Intensivstation erhalten. Auch bei der regionalen, zerebralen Ischämie erscheint die computergestützte EEG-Auswertung diagnostisch wertvoll zu sein (KÖPRUNER et al., 1984).

Ausblick

Es kann erwartet werden, daß weitere Studien über die freien Fettsäuren beim akuten Schädeltrauma oder Hirninfarkt einen besseren Einblick in ihre Pathophysiologie und in mögliche Wege ihrer therapeutischen Beeinflussung gewähren. Die Aufklärung ihrer Mechanismen ist die erforderliche Grundlage für die Entwicklung von gezielten Methoden für eine spezifische Hemmung der einzelnen Stoffwechselschritte der Fettsäurebildung und -freisetzung. Dadurch könnte das Ausmaß des zerebralen Sekundärschadens reduziert und damit die Prognose des Schädeltraumas deutlich verbessert werden.

Es ist anzunehmen, daß weitere experimentelle Studien zur EEG-Verarbeitung und dessen Deutung dem Kliniker wertvolle Hilfsmittel zur besseren Beurteilung von Patienten mit Schädel-Hirn-Trauma liefern.

Die verfügbaren Möglichkeiten der elektronischen Datenverarbeitung gestatten bereits jetzt einen Einsatz der Powerspektralanalyse auf Intensivstationen als Routineverfahren, ähnlich wie die kontinuierliche Messung des Hirndruckes.

F. LITERATURVERZEICHNIS

ADRIAN, E.D., MATTHEWS, B.H.D.:

The Berger rythm: Potential changes in man.

Brain, 57: 1934

AGARDH, C.D., WESTERBERG, E., SIESJÖ, B.K.:

Severe hypoglycemia leads to accumulation of arachidonic acid in brain tissue.

Acta Physiol. Scand., 109: 115-116, 1980

AGARDH, C.D., CHAPMAN, A.G., NILSSON, B., SIESJÖ, B.K.:

Endogenous substrates utilized by rat brain in severe insulin-induced hypoglycemia.

J. Neurochem., 36: 490-500, 1981

ARFEL, G., FISHGOLD, H.:

EEG-signs in tumors of the brain.

EEG Clin. Neurophysiol., Suppl. 19: 36-50, 1961

ARFEL, G.:

Introduction to clinical and EEG studies in coma.

In: REMOND, A. (ed.) Handbook of Electroencephalography and Clinical Neurophysiology Vol. 12:

Elsevier, Amsterda, Elsevier, Amsterdam; pp. 5-19, 1975

ASTRUP, J., SIESJÖ, B K., SYMON, L.:

Thresholds in cerebral ischemia - The ischemic penumbra

Stroke 12: 723-725, 1981

ATKINSON, D.E.:

The energy charge of the adenylate pool as a regulatory parameter. Interaction with feedback modifiers.

Biochemistry, 7: 4030-4034, 1968

AVELDANO, M.I., BAZAN, N.G.:

Rapid production of diacylglycerols enriched in arachidonate and stearate during early brain ischemia.

J. Neurochem., 25: 919-920, 1975

BAETHMANN, A.:

Pathophysiological and pathochemical aspects of cerebral edema.

Neurosurg. Rev 1: 85-100, 1978

BAETHMANN, A., OETTINGER, W., ROTHENFUßER, W., GEIGER R.:

Biochemical aspect of cerebral edema.

In: Mrsulja, B.B., Rakic, L.M., Klatzo, I., Spatz, M. (eds.): Pathophysiology of Cerebral Energy Metabolism. Plenum Press, New York, pp. 189-209, 1979.

BAETHMANN, A., OETTINGER, W., ROTHENFUßER, W., KEMPSKI, O., UNTERBERG, A., GEIGER, R.:

Brain edema factors: Current state with particular reference to plasma constituents and glutamate.

In: Cervos-Navarro, J., Ferszt, R. (eds.). Brain Edema. Raven Press, New York. Adv. Neurol. 28: 171-195, 1980

BAETHMANN, A., MAIER-HAUFF, K., KEMPSKI, O., UNTERBERG, A., LANGE, M., GROSS, U.:

Hirnödeme und Bewußtsein.

Z. Allg. Med., 57: 2121-2126, 1981

BAETHMANN, A., MAIER-HAUFF, K.:

Überwachungsmethoden und therapeutische Konzepte beim Schädelhirntrauma.

In: Peter, K., Lawin, P., Jesch, F. (eds.): Der polytraumatisierte Patient. Thieme, Stuttgart. Intensivmed. Notfallmed. Anästhesiol. 32: 127-148, 1982

BAETHMANN, A., KEMPSKI, O., UNTERBERG, A., MAIER-HAUFF, K., LANGE, M., SCHÜRER, L.:

Mechanismen und therapeutische Aspekte beim zerebralen Sekundärschaden. Münch. Med. Wschr. 124: 941-944, 1982

BAETHMANN, A., MAIER-HAUFF, K., SCHÜRER, L., LANGE, M., KEMPSKI, O., UNTERBERG, A.:

The effect of high intracranial pressure on activation and release of mediator compounds in traumatic vasogenic brain edema.

In: Ishii, S., Nagai, H., Brock, M. (eds.): Intracranial Pressure V. Springer, Heidelberg, pp. 405-412, 1983

BAETHMANN, A., MAIER-HAUFF, K., UNTERBERG, A.:

Pathophysiologische Aspekte der traumatischen Hirnläsion.

In: Schürmann, K., Dick, W., Kretschmer, H., Meinig, G. (eds.): Der zerebrale Notfall. Urban und Schwarzenberg, München, pp., 30-39, 1985

BAKER, R.R., THOMPSON, W.:

Positional distribution and turnover of fatty acids in phosphatidic acid, phosphoinositides, phosphatidylcholine and phosphatidylethanolamine in rat brain in vivo.

Biochim. Biophys. Acta 270: 489-503, 1972

BALDY-MOULINIER, M., INGVAR, D.H.:

EEG frequency content related to regional blood flow of cerebral cortex in cat. Exp. Brain Res., 5: 55-60, 1968

BATINI, C., MORUZZI, G., PALESTINI, M., ROSSI, G.F., ZANCHETTI, A.:

Persistent patterns of wakefulness in the pretrigeminal midpontine preparation. Science 128: 30-36, 1958

BAUST, W.:

Local blood flow in different regions of the brain stem during natural sleep and

arousal.

EEG Clin. Neurophysiol., 22: 365-372, 1967

BAZAN, N.G.:

Effects of ischemia and electroconvulsive shock on free fatty acid pool in the brain.

Biochim. Biophys. Acta, 218: 1-10, 1970

BAZAN, N.G.:

Free arachidonic acid and other lipids in the nervous system during early ischemia and after electroshock.

Adv. Exp. Med. Biol. 72: 317-335, 1976a

BAZAN, N.G.:

Free arachidonic acid and other lipids in the nervous system during early ischemia and after elektroshock.

In: PORCELLATI, G., AMADUCCI, L., GALLI, C. (eds.): Advances in Experimental Medicine and Biology, Vol. 72: Function and Metabolism of Phospholipids in the Central and Peripheral Nervous System.

Plenum Press, New York; pp. 317-335, 1976b

BAZAN, N.G. Jr., DE BAZAN, H.E.P., KENNEDY, W.G., JOEL, C.D.:

Regional distribution and rate of production of free fatty acids in the rat brain.

J. Neurochem., 18: 1387-1393, 1971

BAZAN, N.G., RODRIGUEZ DE TURCO, E.B.:

Membrane lipids in the pathogenesis of brain edema: Phospholipids and arachidonic acid, the earliest membrane components changed at the onset of ischemia. Advances in Neurology, 28: 197-205, 1980

BERGER, H.:

Über das Elektroenkephalogramm des Menschen. VIII.

Mitt. Arch. Psychiat. Nervenkr., 101: 452-469, 1933

BERGMEYER, H.U., BERNT, E., SCHMIDT, F., STORK, H.:

D-Glucose.

In: BERGMEYER, H.U. (ed.): Methoden der enzymatischen Analyse.

Chemie, Weinheim/Bergstr., pp 1163-1168, 1970

BERRIDGE, M.J.:

Phosphatidylinositol hydrolysis - a multifunctional transducing mechanism.

Mol. Cell Endocrinol. 24: 115-140, 1981

BERRIDGE, M.J.:

A novel cellular signaling system based on the integration of phospholipid and calcium metabolism.

In: Wai Yiu CHEUNG (ed.): Calcium and Cell Function. Academic Press, New York, pp. 1-36, 1982

BERRIDGE, M.J.:

Inositol triphosphate and diacylglycerol as second messengers.

Biochem. J., 220: 345-360, 1984

BHAKOO, K.K., CROCKARD, H.A., LASCELLES, P.T.:

Regional studies of changes in brain fatty acids following experimental ischemia and reperfusion in the gerbil.

J. Neurochem., 43: 1025-1031, 1984

BILLAH, M.M., LAPETINA, E.G., CUATRECASAS, P.:

Phospholipase A₂ activity specific for phosphatidic acid: A possible mechanism for the production of arachidonic acid in platelets.

J. Biol. Chem. 256: 5399-5403, 1981

BINNIE, C.D., PRIOR, P.F., LLOYD, D.S.L., SCOTT, D.F., MARGERISON J.H.:

Electroencephalographic prediction of fatal anoxic brain damage after resuscita-

tion from cardiac arrest.

Br. Med. J. 4: 265-268, 1970

BITO, L.Z., MYERS, R.E.:

On the physiological response of the cerebral cortex to acute stress (reversible asphyxia).

J. Physiol. (London), 221: 349-370, 1972

BJÖRNTORP, P., ELIS, H.A., BRADFORD, R.H.:

Albumin antagonism of fatty acids. Effects on oxidation and phosphorylation reactions in rat liver mitochondria.

J. Biol. Chem., 239: 339-344, 1964

BLENNOW, G., NILSSON, B., SIESJÖ, B.K.:

Sustained epileptic seizures complicated by hypoxia, arterial hypotension or hypothermia: Effects on cerebral energy state.

Acta Physiol. Scand., 100: 126-128, 1977

BOKONJIC, N.:

Stagnant anoxia and carbon monoxide poisoning: A clinical and electroencephalographic study in humans.

EEG Clin. Neurophysiol., Supp., 21: 1-99, 1963

BORST, P., LOOS, J.A., CHRIST, E.J., SLATER, E.C.:

Uncoupling activity of long-chain fatty acids.

Biochim. Biophys. Acta, 62: 509-518, 1962

BORGEAT, P., SAMUELSSON, B.:

Arachidonic acid metabolism in polymorphonuclear leukocytes: Effects on ionophore

A 23187. Proc. Natl. Acad. Sci., USA, 76: 2148-2152, 1979

BRANSTON, N.M., SYMON, L., CROCKARD, H.A., PASZTOR, E.:

Relationship between the cortical evoked potential and local cortical blood flow

following acute middle cerebral artery occlusion in the baboon.
Exp. Neurology 45: 195-208, 1974

BRAZIER, M.A.B.:

Electrical activity of the brain.

New York, The Macmillan Company, 1962

BRICOLO, A.:

Electroencephalography in neurotraumatology.

EEG Clin. Neurophysiol., 7: 184-197, 1976

BRICOLO, A., TURELLA, G.:

Electroencephalographic patterns of acute traumatic coma: Diagnostic and prognostic value.

J. Neurosurg. Sci., 17: 278-285, 1973

BRICOLO, A., TURELLA, G., DALLE ORE, G., TERZIAN, H.:

A proposal for the electroencephalographic evaluation of acute traumatic coma.

EEG Clin. Neurophysiol., 34: 789-795, 1973

BRICOLO, A., TURAZZI, S., FACCIOLO, F., ODORIZZI, F., SCARRETTA, G.,
ERCULIANI, P.:

Clinical application of compressed spectral array in long-term EEG monitoring of comatose patients.

EEG Clin. Neurophysiol., 45:211-225, 1978

BRIERLY, J.B., GRAHAM, D.I., ADAMS, J.H., SIMPSON, J.A.:

Neocortical death after cardiac arrest. A clinical, neurophysiological and neuropathological report of two cases.

Lancet, 2: 560-565, 1971

BROEKMAN, M.J., WARD, J.W., MARCUS, A.J.:

Phospholipid metabolism in stimulated human platelets: Changes in phosphatidylinositol, phosphatidic acid and lysophospholipids.

J. Clin. Invest., 66: 275-283, 1980

BURES, J., BURESOVA, O.:

Die anoxische Terminaldepolarisation als Indikator der Vulnerabilität der Großhirnrinde bei Anoxie und Ischämie.

Pflügers Archiv, 264: 325-334, 1957

BURKARD, W.P.:

Catecholamine induced increase of cyclic adenosine 3',5' - monophosphate in rat brain in vivo.

J. Neurochem., 19: 2615-2619, 1972

CENEDELLA, R.J., GALLI, C., PAOLETTI, R.:

Brain free fatty acid levels in rats sacrificed by decapitation versus focused microwave irradiation.

Lipids, 10: 290-293, 1975

CHAN, P.H., FISHMAN, R.A.:

Brain edema: Induction in cortical slices by polyunsaturated fatty acids.

Science, 201: 358-360, 1978

CHAN, P.H., FISHMAN, R.A.:

Transient formation of superoxide radicals in polyunsaturated fatty acid-induced brain swelling.

J. Neurochem., 35:1004-1007, 1980

CHAN, P.H., FISHMAN, R.A.:

Alterations of membrane integrity and cellular constituents by arachidonic acid in neuroblastoma and glioma cells.

Brain Research, 248: 151-157, 1982

CHAN, P.H., LONGAR, S., FISHMAN, R.A.:

Oxygen free radicals: Potential edema mediators in brain injury.

In: INABA, Y., KLATZO, I., SPATZ, M. (eds.): Brain Edema.

Springer Verlag, Heidelberg, pp. 317-323, 1984

CHATRIAN, G.E. WHITE, L.E., CHENG-MEI SHAW:

EEG patterns resembling wakefulness in unresponsive decerebrate state following traumatic brain-stem infarct.

EEG Clin. Neurophysiol., 16:285-289, 1964

CHATRIAN, G.E.:

Electrographic and behavioral signs of sleep in comatose states.

In: REMOND, A. (ed.): Handbook of Electroencephalography and Clinical Neurophysiology, Vol. 12. Elsevier, Amsterdam; pp. 63-77, 1975

CHEFURKA, W.:

Oxidative phosphorylation in in vitro aged mitochondria. I. Factors controlling the loss of the dinitrophenol-stimulated adenosine triphosphatase activity and respiratory control in mouse liver mitochondria.

Biochemistry, 5: 3887-3903, 1966

CHEFURKA, W., DUMAS, T.:

Oxidative phosphorylation in in vitro aged mitochondria. II. Dinitrophenol-stimulated adenosine triphosphatase activity and fatty acid content of mouse liver mitochondria.

Biochemistry, 5: 3904-3911, 1966

CHOKROVERTY, S.:

"Alpha-like" rhythms in elektroencephalograms in coma after cardiac arrest.

Neurology, 25: 655-663, 1975

CLAGUE, B.H., LORIG, R.J., WEISS, M.H., BRODKEY, J.S., NULSEN, F.E.:

Comparative effects of intracranial pressure upon cerebral oxygenation, cortical

evoked potential and brain survival.

In: LANG, TH.W. (ed.): Cerebral Circulation and Metabolism.

Springer, New York; pp. 228-231, 1975

CLASEN, R.A., BROWN, D.L., LEAVITT, F., HASS, G.M.:

The production by liquid nitrogen of acute closed cerebral lesions.

Surg. Gyn. Obstet. 96: 605-616, 1953

CLENDENDON, N.R., ALLEN, N., ITO, T., GORDON, M.T., YASHAN, D.:

Response of lysosomal hydrolases of dog spinal cord and cerebrospinal fluid to experimental trauma.

Neurology, 28: 78-84, 1978

COHEN, M.M.:

Biochemistry of cerebral anoxia, hypoxia and ischemia.

In: COHEN, M.M. (ed.): Monographs in Neural Sciences, Vol. 1

Karger, Basel; pp. 1-49, 1973

COOPER, R., OSSELTON, J.W., SHAW, J.C.:

EEG Technology. Butterworths, London, p. 242, 1980

CORSSEN, G., MIYASAKA, M., DOMINO, E.F.:

Changing concepts in pain control during surgery: Dissociative anesthesia with CI-581.

Anesth. Analg. (Cleve.), 47: 746-759, 1968

CORSSEN, G., LITTLE, S.G., TAVAKOLI, M.:

Ketamine and epilepsy.

Anesth. Analg. (Cleve.), 53: 319-335, 1974

COURJON, J.:

Taumatic disorders.

In: REMOND, A. (ed.): Handbook of Electroencephalography and Clinical Neurophysiology Vol. 148

Elsevier, Amsterdam; pp. 104-111, 1972

CZOCK, R., LAMPRECHT, W.:

Pyruvat, Phosphoenolpyruvat und D-Glycerat-2-phosphat.

In: BERGMAYER, H.U. (ed.): Methoden der enzymatischen Analyse.

Chemie, Bergheim/Weinstr.; pp. 1407-1411, 1970

DAVID, H.A., HARTLEY, H.O., PEARSON, E.S.:

The distribution of the ratio, in a single normal sample, of range to standard deviation.

Biometrika, 41: 482-493, 1954

DEMOPOULOS, H., FLAMM, E., SELIGMAN, M., POWER, R., PIETRONIGRO, D., RANSOHOFF, J.:

Molecular pathology of lipids in CNS membranes.

In: JÖBSIS, F.F. (ed.): Oxygen and Physiological Function

Professional Information Library, Dallas; pp. 491-508, 1977

DECKER, D.A. Jr., KNOTT, J.R.:

The EEG in intrinsic supratentorial brain tumors: A comparative evaluation.

EEG Clin. Neurophysiol., 33: 303-310, 1972

DOLE, V.P., MEINERTZ, H.:

Mikrodetermination of long-chain fatty acids in plasma and tissues.

J. Biol. Chem., 235: 2595-2599, 1960

DOMONKOS, J., HUSZAK, I.:

Effect of hydrogen-ion concentration on the carbohydrate metabolism of brain tissue.

J. Neurochem., 4: 238-243, 1959

ECHLIN, F.:

Spreading depression of electrical activity in the cerebral cortex following local trauma and it's possible role in concussion.

Trans. Am. Neurol. Assoc., 73: 199-210, 1948

EKLÖF, B., SIESJÖ, B.K.:

The effect of bilateral carotid artery ligation upon the blood flow and the energy state of the brain.

Acta. Physiol. Scand., 86: 155-165, 1972

EMMENBERGER, H., GYGAX, P., WALLISER, CH.:

Hydrgine effects on the EEG of hypothermic cat.

Int. Res. Comm. Systems (73-4), 7-10-2, 1973

FERRER-ALLADO, T., BRECHNER, V.L., DYMOND, A.:

Ketamine-induced electroconvulsive phenomena in the human limbic and thalamic regions.

Anesthesiology, 38: 333-344, 1973

FISHGOLD, H., BOUNES, G.:

Exploration electroencephalographique des etats comateux.

Sem. Hop. Paris, 22: 1245-1247, 1946

FISHMAN, R.A.:

Brain edema.

New Engl. J. Med., 293: 706-711, 1975

FITZPATRIK, J.H.Jr., GILBOE, D.D., DREWES, L.R., BETZ, A.L.:

Relationship of cerebral oxygen uptake to EEG frequency in isolated canine brain.

Am J. Physiol., 231, 6: 1840-1846, 1976

FLOWER, R.J., BLACKWELL, G.J.:

The importance of phospholipase A₂ in prostaglandin biosynthesis.
Biochem. Pharmacol., 25: 285-291, 1976

FLOWER, R.J.:

Biosynthesis of prostaglandins.

In: Oxygen, Free Radicals and Tissue Damage. Ciba Foundation Symposium 65 (New Series)

Excerpta Medica, Amsterdam pp. 123-138, 1979

FOERSTER, O., ALTENBURGER, H.:

Elektrobiologische Vorgänge an der menschlichen Hirnrinde.

Dtsch. Zschr. Nervenheilk., 135: 277-288, 1935

FOLCH, J., LEES, M., SLOANE STANLEY, G.H.:

A simple method for the isolation and purification of total lipides from animal tissues.

J. Biol. Chem., 226: 497-509, 1957

FOUDIN, L., STROSZNAJDER, J., SUN, G.Y.:

Effect of ischemia and severe hypoxia on arachidonate uptake by rat brain synaptosomes.

Neurochem. Pathol., 1: 163-170, 1984

FRANKS, J.J., TAKEDA, Y., REEVE, B.M.:

Preparation of autologous.¹³¹ J - Albumin for metabolic studies in man.

J. Lab. Clin. Med., 619-628, 1962

FREEMAN, B.A., CRAPO, J.D.:

Biology of disease. Free radicals and tissue injury.

Lab. Invest., 47: 412-426, 1982

FRICKE, D., DAMERAU, B., VOGT, W.:

Adhesion of guinea pig polymorphonuclear leukocytes to autologous aortic strips:
Influence of chemotactic factors and of pharmacological agents which affect arachidonic acid metabolism.

Int. Archs. Allergy appl. Immun., 78: 429-437, 1985

FRIDOVICH, I.:

Hypoxia and oxygen toxicity.

Adv. Neurol., 26: 255-259, 1979

GALLI, C., SPAGNUOLO, C.:

The release of brain free fatty acids during ischemia in essential fatty acid-deficient rats.

J. Neurochem., 26:401-404, 1976

GARDINER, M., NILSSON, B., REHNCRONA, S., SIESJÖ, B.K.:

Free fatty acids in the rat brain in moderate and severe hypoxia.

J. Neurochem., 36:1500-1505, 1981

GASTAUT, J.L., MICHAEL, B., SABET HASSAN, S., CERDA, M., BIANCHI, L., GASTAUT, H.:

Elektroencephalography in brain edema. (127 cases of brain tumor investigated by cranial computerized tomography.)

EEG Clin. Neurophysiol., 46: 239-255, 1979

GAUDET, R.J., LEVINE, L.:

Transient cerebral ischemia and brain prostaglandins.

Biochim. Biophys. Res. Commun., 86: 893-901, 1979

GAZENDAM, J., GO, K.G., VAN ZANTEN, A.K.:

Composition of isolated edema fluid in cold-induced brain edema.

J. Neurosurg., 51: 70-77, 1979

GIBBS, F.A., WILLIAMS, D., GIBBS, E.L.:

Modifikation of the cortical frequency spectrum by changes in CO_2 , blood sugar, and O_2 .

J. Neurophysiol., 3: 49-58, 1940

GLOOR, P., KALABAY, O., GIARD, N.:

The Electroencephalogram in diffuse encephalopathies: Electroencephalographic correlates of grey and white matter lesions.

Brain, 91: 779-802, 1968

GLOOR, P., BALL, G., SCHAUL, N.:

Brain lesions, that produce delta waves in the EEG.

Neurology, 27: 326-333, 1977

GOTMAN, J., GLOOR, P., RAY, W.F.:

A quantitative comparison of traditional reading of the EEG and interpretation of computer-extracted features in patients with supratentorial brain lesions.

EEG Clin. Neurophysiol., 38: 623-639, 1975

GRANGER, D.N., RUTILI, G., Mc CORD, J.:

Superoxide radicals in feline intestinal ischemia.

Gastroenterology, 81: 22-29, 1981

GRINDAL, A.B., SUTER, C.:

"Alpha-pattern coma" in high voltage electrical injury.

EEG Clin. Neurophysiol., 38: 521-526, 1975

GUYTON, A.C.:

Hormonal regulation of fat metabolism.

In: GUYTON, A.C. (ed.): Textbook of Medical Physiology. W.B. Saunders Co., Philadelphia, p. 807 ff., 1971a

GUYTON, A.C.:

Brain waves.

In: GUYTON, A.C. (ed.): Textbook of Medical Physiology. W.B. Saunders Co., Philadelphia, p. 711 ff., 1971b

HALLIWELL, B.:

Biochemical mechanisms accounting for the toxic action of oxygen on living organisms: The key role of superoxide dismutase.

Cell Biol. Int. Reports, 2: 113-128, 1978

HARPER, H.A., LÖFFLER, G., PETRIDES, P.E., WEISS, L.:

Physiologische Chemie.

Eine Einführung in die medizinische Biochemie für Studierende der Medizin und Ärzte.

Springer, Berlin-Heidelberg-New York; pp. 323 ff., 1975

HEISS, W.D.:

Flow thresholds of functional and morphological damage of brain tissue.

Stroke, 14: 329-331, 1983

HERRSCHAFT, H.:

Die regionale Hirndurchblutung.

Springer, Berlin; 1975

HESS, R.:

Significance of EEG-signs for location of cerebral tumors.

EEG Clin. Neurophysiol., Suppl., 19: 75-110, 1961

HIRATA, F., AXELROD, J.:

Phospholipid methylation and biological signal transmission.

Science, 209: 1082-1090, 1980

HIROSE, G., LOMBROSO, C.T., EISENBERG, H.:

Thalamic tumors in childhood: Clinical, laboratory and therapeutic considera-

tions.

Arch. Neurol., 32: 740-744, 1975

HIRSCH, H., SCHNEIDER, M.:

Durchblutung und Sauerstoffaufnahme des Gehirns.

In: OLIVERCRONA, H., TÖNNIS, W. (eds.): Handbuch der Neurochirurgie Band 1, Teil 2, Springer, Berlin-Heidelberg-New York; pp 434-552, 1968

HOCKADAY, J.M., POTTS, F., EPSTEIN, E., BONAZZI, A., SCHWAB, R.S.:

EEG Changes in acute cerebral anoxia from cardiac or respiratory arrest.

EEG Clin. Neurophysiol., 18: 575-586, 1965

HOHORST, H.J.:

L-(+)-Lactat.

In: BERGMEYER, H.U. (ed.): Methoden der enzymatischen Analyse.

Chemie, Weinheim/Bergstraße; pp. 1425-1429, 1970

HONJO, J., OZAWA, K.:

Lysolecithin inhibition of mitochondrial metabolism.

Biochim. Biophys. Acta, 162: 624-627, 1968

HORROCKS, L.A., SPANNER, S., MOZZI, R., CHUN FU, S., D'ANO, R.A.,
KRAKOWA, S.:

Plasmalogenase is elevated in early demyelinating lesions.

In: PALO, J. (ed.): Advances in Experimental Medicine and Biology, Vol., 100:
Myelination and Demyelination.

Plenum Press, New York, London; pp. 423-438, 1978

HOSSMANN, K.-A., HEISS, W.-D., BEWERMEYER, G., MIES, G.:

EEG frequency analysis in the course of acute ischemic stroke.

Neurosurg. Rev., 3: 31-36, 1980

IKEDA, M., YOSHIDA, S., BUSTO, R., SANTISO, M., GINSBERG, M.D.:

Polyphosphoinositides as a probable source of brain free fatty acids accumulated at the onset of ischemia.

J. Neurochem., 47: 123-132, 1986

JAKSCHIK, B.A., FALKENHEIM, S., PARKER, C.W.:

Precursor role of arachidonic acid in release of slow reacting substance from rat basophilic leukemia cells.

Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 74: 4577-4581, 1977

JASPER, H., VAN BUREN, J.:

Interrelationship between cortex and subcortical structures: Clinical electroencephalographic studies.

EEG Clin. Neurophysiol. Suppl., 4: 168-188, 1953

JAWOREK, D., GRUBER, W., BERGMAYER, H.U.:

Adenosindiphosphat und Adenosinmonophosphat (ADP und AMP).

In: BERGMAYER, H.U. (ed): Methoden der enzymatischen Analyse.

Chemie, Weinheim/Bergstr.; pp. 2051-2055, 1970

JONES, B.N., BINNIE, C.D., FUNG, D., HAMBLIN, J.J.:

Reversible coma with EEG pattern normally associated with wakefulness.

EEG Clin. Neurophysiol., 33: 107-109, 1972

KAADA, P.R., HARKMARK, W., STOKKE, O.:

Deep coma associated with desynchronisation in EEG.

EEG Clin. Neurophysiol., 13: 785-789, 1961

KAASIK, A., NILSSON, B., SIESJÖ, B.K.:

The effect of arterial hypotension upon the lactate, pyruvate and bicarbonate concentrations of the brain tissue and cisternal CSF, and upon the tissue concentrations of phosphocreatine and adenine nucleotides in anesthetized rats.

Acta Physiol. Scand., 78: 448-458, 1970

KALIMO, H., REHNCRONA, S., SÖDERFELDT, B., OLSSON, Y., SIESJÖ, B.K.:

Brain lactic acidosis and ischemic cell damage: 2. Histopathology.

J. Cereb. Blood Flow Metab., 1: 313-327, 1981

KANZOW, E., KRAUSE, D.:

Vasomotorik der Hirnrinde und EEG-Aktivität wacher, frei beweglicher Katzen.

Pflügers Archiv, 274: 447-453, 1962

KANZOW, E., KRAUSE, D., KÜHNEL, H.:

Die Vasomotorik der Hirnrinde in den Phasen desynchronisierter EEG-Aktivität im natürlichen Schlaf der Katze.

Pflügers Archiv, 274: 593-607, 1962

KARNAZE, D.S., MARSHALL, L.F., BICKFORD, R.G.:

EEG monitoring of clinical coma: The compressed spectral array.

Neurology, 32: 289-292, 1982

KATZ, A.M., MESSINEO, F.C.:

Lipid-membrane interactions and the pathogenesis of ischemic damage in the myocardium.

Circ. Res., 48: 1-16, 1981

KEITH, H.M., BICKFORD, R.G.:

Observations on the properties of an electrical focus induced by freezing the animals cortex.

Am. J. Physiol., 179: 650-651, 1954

KELLAWAY, P.:

Head injury in children.

EEG Clin. Neurophysiol., 7: 497-498, 1955

KENNARD, M.A.:

Effects on EEG of chronic lesions of basal ganglia, thalamus and hypothalamus in monkeys.

J. Neurophysiol., 6: 405-416, 1943

KERR, S.E.:

Studies on the phosphorus compounds of brain. I. Phosphocreatine.

J. Biol. Chem., 110: 625-635, 1935

KLATZO, I.:

Presidential address: Neuropathological aspects of brain edema.

J. Neuropath. Exp. Neurol., 26: 1-14, 1967

KLATZO, I.:

Pathophysiological aspects of brain edema.

In: REULEN, J.H. (ed.): Steroids and brain edema.

Springer, New York; pp. 1-4, 1972

KLATZO, I., PIRAUX, A., LASKOWSKI, E.J.:

The relationship between edema, blood-brain-barrier and tissue elements in a local brain injury.

J. Neuropath. Exp. Neurol., 17: 548-564, 1958

KLATZO, I., WISNIEWSKI, H.W., STEINWALL, O., STREICHER, E.:

Dynamics of cold injury edema.

In: KLATZO, I., SEITELBERGER, F. (eds.): Brain Edema. Springer, New York, pp. 554-563, 1967

KNOBlich, O.E., GAAB, M., FUHRMEISTER, U., DIETRICH, K., GRUSS, P.:

The electroencephalogram and intracranial pressure in cold-induced brain edema in the cat.

Exp. Neurol., 66: 30-41, 1979

KNOTT, J.R., INGRAM, W.R., CHILES, W.D.:

Effects of subcortical lesions on cortical elektroencephalogram in cats.

A.M.A. Archives of Neurology and Psychiatry, 203-215, 1955

KOBAYASHI, K., KAWAKAMI, S., HOSSMANN, K.-A., KLEIHUES, P.:

Free amino acids in the cat brain during cerebral ischemia and subsequent recirculation.

In: HARPER A.M., JENNETT, W.B., MILLER, J.D., ROWAN, J.O. (eds): Blood Flow and Metabolism in the Brain.

Churchill Livingston, Edinburgh-London-New York, 10.3-10.7, 1975

KOBAYASHI, M., LUST, W.D., PASSONNEAU, J.V.:

Concentrations of energy metabolites and cyclic nucleotides during and after bilateral ischemia in the gerbil cerebral cortex.

J. Neurochem., 29: 53-59, 1977

KÖPRUNER, V., PFURTSCHELLER, G., AUER, L.M.:

Quantitative EEG in normals and in patients with cerebral ischemia.

In: PFURTSCHELLER, G., JONKMAN, E.H., LOPES DA SILVA, F.H. (eds.): Brain Ischemia: Quantitative EEG and imaging techniques, progress in Brain Research, Elsevier, Amsterdam, pp. 29-50, 1984

KONTOS, H.A., WEI, E.P., POVLISHOCK, J.T., DIETRICH, W.D., MAGIERA, C.J., ELLIS, E.F.:

Cerebral arteriolar damage by arachidonic acid and prostaglandin G_2 .
Science, 209: 1242-1245, 1980

KUGLER, J.:

Elektroencephalographie in Klinik und Praxis.

Georg Thieme, Stuttgart, 1981

KURTZ, B., FAUERSTEIN, J., WEBER, M., REEB, M., ROHMER, F.:

The value of EEG monitoring and reanimation of comas due to acute drug intoxication.

tion.

EEG Clin. Neurophysiol., 25: 94-97, 1968

KUWASHIMA, J., FUJITANI, B., NAKAMURA, K., KADOKAWA, T., YOSHIDA, K., SHIMIZU, M.:

Biochemical changes in unilateral brain injury in the rat: A possible role of free fatty acid accumulation. Brain Research, 110:547-557, 1976

LAMPRECHT, W., TRAUTSCHOLD, L.:

Adenosintriphosphat, (ATP).

In: BERGMAYER, H.U. (ed.): Methoden der enzymatischen Analyse.

Chemie, Weinheim/Bergstraße; pp. 2024-2033, 1970

LAMPRECHT, W., STEIN, P., HEINZ, F., WEISSER, H.:

Creatinphosphat.

In: BERGMAYER, H.U. (ed.): Methoden der enzymatischen Analyse.

Chemie, Weinheim/Bergstraße; pp. 1729-1737, 1970

LANDS, W.E.M.:

The biosynthesis and metabolism of prostaglandins.

Annu. Rev. Physiol., 41: 633-652, 1979

LAPENTIA, E.G.:

Regulation of arachidonic acid production: role of phospholipases C and A₂.

Trends in Pharmacol. Sci., 3: 115-118, 1982

LEAO, A.:

Spreading depression of activity in the cerebral cortex.

J. Neurophysiol., 7: 359-362, 1944

LEHNINGER, A.L., REMMERT, L.E. M.F.:

An endogenous uncoupling and swelling agent in liver mitochondria and its enzymatic formation.

J. Biol. Chem., 234: 2459-2464, 1959

LENNOX, W.G., GIBBS, F.A., GIBBS, L.E.:

The relationship in man of cerebral activity to blood flow and to blood constituents.

J. Neurol. Psychiatry, 1: 211-225, 1938

LEVINGER, I.M., EDERY, H.:

Casts of the cat cerebro-ventricular system.

Brain Res., 11: 294-304, 1968

LEWIN, E.:

The production of epileptogenic cortical foci in experimental animals by freezing.

In: PURPURA, D.P., PENRY, J.K., TOWER, D.B., WOODBURY, D.M., WALTER, R.D. (eds.): Experimental models of Epilepsy.

Raven Press, New York; pp. 37-49, 1972

LEWIN, E., MC CRIMMON, A.:

ATPase activity in discharging cortical lesions induced by freezing.

Arch. of Neurology, 16: 321-325, 1967

LINDSLEY, D.B., BOWDEN, J.W., MAGOUN, H.W.:

Effects upon the EEG of acute injury to the brainstem activating system.

EEG Clin. Neurophysiol., 1: 475-486, 1949

LJUNGGREN, B., SCHUTZ, H., SIESJÖ, B.K.:

Changes in energy state and acid base parameters of the rat brain during complete compression ischemia.

Brain Res., 73: 277-289, 1974a

LJUNGGREN, B., NORBERG, K., SIESJÖ, B.K.:

Influence of tissue acidosis upon restitution of brain energy metabolism fol-

lowing total ischemia.

Brain Res., 77: 173-186, 1974b

LOEB, C., POGGIO, G.:

Elektroencephalograms in a case of pontomesencephalic haemorrhage.

EEG Clin. Neurophysiol., 5: 295-296, 1953

LOEB, C., ROSADINI, G., POGGIO, G.:

Electroencephalogram during coma: Normal and borderline records in 5 patients.

Neurology, 9: 610-618, 1959

LOEB, C.:

Correlative EEG and clinico-pathological studies of patients in coma.

In: REMOND, A. (ed.): Handbook of Electroencephalography and Clinical Neurophysiology, Vol. 12

Elsevier, Amsterdam; pp. 24-36, 1975

LOWRY, O.H., PASSONNEAU, J.V.

The relationship between substrates and enzymes of glycolysis in the brain.

J. Biol. Chem., 239: 31-42, 1964

LOWRY, O.H., PASSONNEAU, J.V., HASSELBERGER, F.X., SCHULZ, D.W.:

Effect of ischemia on known substrates and cofactors of the glycolytic pathway in brain.

J. Biol. Chem., 239: 18-30, 1964

LUNDBERG, N.:

Continuous recording and control of ventricular fluid pressure in neurosurgical practice.

Acta Psychiat. Scand., Suppl. 149: 1-193, 1961

LUNDBERG, N.:

Continuous recording of ventricular fluid pressure in patients with severe acute

traumatic brain injury.

J. Neurosurg., 25: 581-590, 1965

LUNDERVOLD, A., HAUGE, T., LÖKEN, A.C.:

EEG in unconscious patient with brain stem atrophy.

EEG Clin. Neurophysiol., 8: 665-670, 1956

LUNT, G.G., ROWE, C.E.:

The production of unesterified fatty acid in brain.

Biochim. Biophys. Acta, 152: 681-693, 1968

LUST, W.D., MURAKAMI, N., AZEREDO, F., PASSONNEAU, J.V.:

A comparison of methods for brain fixation.

In: PASSONNEAU, J.V., HAWKINS, R.A., LUST, W.D., WELSH, F.A. (eds.): Cerebral Metabolism and Neural Function. Williams & Wilkins, Baltimore - London, pp. 10-19, 1980

MAIER-HAUFF, K., KEMPSKI, O., UNTERBERG, A., GROSS, U., LANGE, M., SCHÜRER, L., BAETHMANN, A.:

The kallikrein-kinin system as mediator in cerebral edema. Recent progress.

In: HARTMANN, A., BROCK, M. (eds.): Treatment of Cerebral Edema. Springer, Berlin-Heidelberg-New York, pp. 31-35, 1982

MAIER-HAUFF, K.:

Mediatoren beim traumatischen zerebralen Insult.

Habilitationsschrift, München, 1984

MAIER-HAUFF, K., LANGE, M., SCHÜRER, L., GUGGENBICHLER, C., VOGT, W., JACOB, K., BAETHMANN, A.:

Glutamate and free fatty acid concentrations in extracellular vasogenic edema fluid.

In: GO, K.G., BAETHMANN, A. (eds): Recent Progress in the Study and Therapy of Brain Edema. Plenum Press, New York, pp. 183-192, 1984a

MAIER-HAUFF, K., BAETHMANN, A., LANGE, M., SCHÜRER, L., UNTERBERG, A.:
The kallikrein-kinin system as mediator in vasogenic brain edema. Part 2: Studies on kinin formation in focal and perifocal brain tissue.

J. Neurosurg, 61: 97-106, 1984b

MAIER-HAUFF, K., BAETHMANN, A., VOGT, W., JACOB, K., MARGUTH, F.:
Mediator compounds in CSF of neurosurgical patients with raised intracranial pressure.

In: PIOTROWSKI, W., BROCK, M., KLINGER, M. (eds.): CNS-Metastases. Neurosurgery in Aged. Springer, Berlin, Adv. Neurosurg., 12, pp. 302-306, 1984c

MANGOLD, R., SOKOLOFF, E., CONNER, E., KLEINERMAN, J., THERMAN, P.G., KETY, S.:

The effects of sleep and lack of sleep on the cerebral circulation and metabolism of normal young men.

J. Clin. Invest., 34: 1092-1100, 1955

MARION, J., WOLFE, L.S.:

Increase in vivo of unesterified fatty acids, prostaglandin F_{2a} but not Thromboxane B_2 in rat brain during drug induced convulsions.

Prostaglandins, 16: 99-110, 1978

MARION, J., WOLFE, L.S.:

Origin of the arachidonic acid released post-mortem in rat forebrain.

Biochim. biophys. Acta, 574: 25-32, 1979

MARKELONIS, G., GARBUS, J.:

Alteration of intracellular oxidative metabolism as stimuli evoking prostaglandin biosynthesis.

Prostaglandins, 10, 6: 1087-1106, 1975

MARSHALL, L.F., DURITY, F., LOUNSBURY, R., GRAHAM, D.J., WELSH, F.,

LANGFITT, T.W.:

Experimental cerebral oligemia and ischemia produced by intracranial hypertension. Part. I.

J. Neurosurg. 43, 308-317, 1975a

MARSHALL, L.F., WELSH, F., DURTY, F., LOUNSBURY, R., GRAHAM, D.I., LANGFITT, T.W.:

Experimental cerebral oligemia and ischemia produced by intracranial hypertension. Part 3: Brain energy metabolism.

J. Neurosurg., 43: 323-328, 1975b

MATSUOKA, Y., HOSSMANN, K.-A.:

Brain tissue osmolarity after middle cerebral artery occlusion in cats.

Exp. NEUROL., 77; 599-611, 1982

MC CORD, J., ROY, R.S.:

The pathophysiology of superoxide: Roles in inflammation and ischemia.

Can. J. Physiol. Pharmacol., 60: 1346-1352, 1982

MCHEDLISHVILI, G.:

Role of cerebral microcirculation in secondary brain damage.

In: BAETHMANN, A., GO, K.G., UNTERBERG, A. (eds.): Mechanisms of Secondary Brain

Damage. NATO ASI Series, Vol. 115, Plenum Press, New York, pp. 295-302, 1986

MEAD, J.F.:

Free radical mechanisms of lipid damage and consequences for cellular membranes.

In: PRYOR, W.A. (ed.): Free Radicals in Biology, Vol. 1

Academic Press, New York; pp. 51-58, 1976

MOLLER, M.:

"Alpha-pattern coma" and survival after cardiac arrest.

EEG Clin. Neurophysiol., 44: 518-522, 1978

MONCADA, S., VANE, J.R.:

Unstable metabolites of arachidonic acid and their role in haemostasis and thrombosis.

Br. Med. Bull., 34: 129-135, 1978

MORI, K., KAWAMATA, M., MITANI, H.:

A neurophysiologic study of ketamine anesthesia in the cat.

Anesthesiology, 35: 373-383, 1971

MORRELL, F.:

Experimental focal epilepsy in animals.

Archives of Neurology, 1: 141-147, 1959

MORRELL, F.:

Secondary epileptogenic lesions.

Epilepsia, 1: 538-560, 1960

MÜLLER, U., ISSELHARD, W., HINZEN, D.H., GEPPERT, E.:

Regionaler Energiestoffwechsel im Kaninchengehirn während kompletter Ischämie in Normothermie.

Pflügers Archiv, 320: 168-180, 1970

MURPHY, R.C., HAMMERSTRÖM, S., SAMUELSSON, B.:

Leukotriene C: A slow-reacting substance from murine mastocytoma cells.

Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 9: 4275-4279, 1979

NAKAMURA, Y., OHYE, C.:

Delta wave production in neocortical EEG by acute lesions within thalamus and hypothalamus of the cat.

EEG Clin. Neurophysiol., 17: 677-684, 1964

NAGY, Y., PAPPUS, H.M., MATHIESON, G., HÜTTNER, I.:

Opening of tight junctions in cerebral endothelium. 1. Effect of hyperosmolar

mannitol infused through the internal carotid artery.

J. Comp. Neurol., 26: 77-84, 1979

NAQUET, R., VIGOUROUX, R.P., CHOUX, M., BAURAND, C., CHAMANT, J.H.:
Etude electroencephalographique des traumatismes craniens recents dans un service de reanimation.

Rev. Neurol., 117, 512-513, 1967

NAU, H.E., BONGARTZ, E.B., BOCK, W.J., WEICHERT, Ch.:

Computerized tomography (CT), Electroencephalography (EEG) and clinical symptoms in severe cranio-cerebral injuries.

Acta Neurochir., 45: 209-216, 1979

NECEK, ST., BLAUHUT, B., KRAMER, H.:

Der "Cerebral Funktion Monitor" - Ein Beitrag zur Standortbestimmung in der Intensivmedizin.

In: HAID, B., MITTERSCHIFFTHALER (eds.): Zentraleuropäischer Anesthesiekongreß, Intensivmedizin, Notfallmedizin.

Springer, Berlin- Heidelberg-New York; 1981

OLDENDORF, W.H.:

Why is cerebrospinal Fluid?

Bulletin of the Los Angeles Neurological Society, 32: 169-180, 1967

OLESEN, J., PAULSON, O.B., LASSEN, N.A.:

Regional cerebral blood flow in man determined by the initial slope of the clearance of intra-arterially injected ¹³³Xe.

Stroke, 2: 519-540, 1971

PAMPIGLIONE, G.:

Elektroencephalographic studies after cardiorespiratory resuscitation.

Proc. R. Soc. Med., 55: 653-657, 1962

PAMPIGLIONE, G., HARDEN, A.:

Resuscitation after cardiocirculatory arrest: Prognostic evaluation of early EEG findings.

Lancet, 1: 1261-1264, 1968

PAMPIGLIONE, G.:

Early neurophysiological assessment after insult to the central nervous system.

In: Ciba Found. Symp. 34: Outcome of Severe Damage to the Central Nervous System
Elsevier, Amsterdam; 1975

PAPPIUS, H.M., WOLFE, L.S.:

Functional disturbances in brain following injury: Search for underlying mechanisms.

Neurochem. Res., 8: 63-72, 1983

PARKER, C.W., FISHMAN, C.H., WEDNER, H.J.:

Relationship of biosynthesis of slow reacting substance to intracellular glutathione concentrations.

Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 77: 6870-6873, 1980

PAULSON, O.B.:

Cerebral apoplexy (stroke): Pathogenesis, pathophysiology and therapy as illustrated by regional blood flow measurements in the brain.

Stroke, 2: 327-360, 1971

PAULSON, O.B.:

Physiologic and pathophysiologic relationship between the electroencephalogram and the regional cerebral blood flow.

Acta Neurol. Scandinav., 50: 194-220, 1974

PONTEN, U., RATCHESON, R.A., SALFORD, L.G., SIESJÖ, B.K.:

Optimal freezing conditions for cerebral metabolites in rats.

J. Neurochem., 21: 1127, 1973

PORCELLATI, G., DE MEDICO, G.E., FINI, C., FLORIDI, A., GORACCI, G., HORROCKS, L.A., LAZAREVICZ, J.W., PALMERINI, C.A., STROSCNAJDER, J., TROVARELLI, G.:
Phospholipid and its metabolism in ischemia.

Proc. Eur. Soc. Neurochem., 1: 285-302, 1978

PRESWICK, G., REIVICH, M., HILL, I.D.:

The EEG effect of combined hyperventilation and hypoxia in normal subjects.

EEG Clin. Neurophysiol., 18: 56-64, 1965

PRIOLEAU, G.R., FISHMAN, R.A., CHAN, P.H.:

Induction of brain edema by fatty acids in vivo.

Ann. Neurol., 6: 156, 1979

PRIOR, P.:

The EEG in acute cerebral anoxia.

Excerpta Medica, Amsterdam; 1973

PUROHIT, R.C., MYSINGER, P.W., REDDING, R.W.:

Effects of xylazine and ketamine hydrochloride on the electroencephalogram and the electrocardiogram in the horse.

Am. J. Vet. Res., 42, 4: 615-619, 1981

RAPOPOPRT, S.I., MATTHEWS, K., THOMPSON, H.K.:

Absence of brain edema after reversible osmotic opening of the blood-brain-barrier.

In: PAPPUS, H.M., FEINDEL, W. (eds.): Dynamics of Brain Edema.

Springer, Berlin-Heidelberg-New York; pp. 18-22, 1976

REDER, B.S., TRAPP, L.D., TROUTMAN, K.C.:

Ketamine suppression of chemically induced convulsions in two-day-old white leghorn cockerel.

Anesth. Analg. (Cleve.), 59: 406-409, 1980

REHNCRONA, S., ROSEN, I. SIESJÖ, B.K.:

Brain lactic acidosis and ischemic cell damage: 1. Biochemistry and neurophysiology.

J. Cereb. Blood Flow. Metab., 1: 297-311, 1981

REHNCRONA, S., WESTERBERG, E., AKESSON, B., SIESJÖ, B.K.:

Brain cortical fatty acids and phospholipids during and following complete and severe incomplete ischemia.

J. Neurochem., 38: 84-93, 1982

REINOSO-SUAREZ, F.:

Topographischer Hirnatlas der Katze für experimentell-physiologische Untersuchungen.

E. Merck AG, Darmstadt; 1961

REIVICH, M., COHEN, P.J., GREENBAUM, L.:

Alterations in the electroencephalogram of awake man produced by hyperventilation: Effects of 100 percent oxygen at 3 atmospheres (absolute) pressure (abstract).

Neurology, (Minneap.), 16: 304, 1966

REIVICH, M., ISAAKS, G., EVARTS, E., KETY, S.:

The effect of slow wave sleep and REM sleep on regional cerebral blood flow in cats.

J. Neurochem., 15: 301-306, 1968

REULEN, H.J., STEUDE, U., BRENDDEL, W., MEDZIHRADSKY, F.:

Elektrolyt- und Metabolitkonzentrationen im Gehirn nach normovolämischer Drucksenkung.

Z. ges. Exp. Med., 146: 241-260, 1968

REULEN, H.J., GRAHAM, R., FENSKE, A., TSUYUMU, M., KLATZO, I.:

The role of tissue pressure and bulk flow in the formation of cold-induced edema.

In: PAPPUS, H.M., FEINDEL, W. (eds.): Dynamics of Brain Edema.

Springer, Berlin-Heidelberg-New York; pp. 103-112, 1976

REULEN, H.J., TSUYUMU, M., TACK, A., FENSKE, A.R., PRIOLEAU, G.R.:

Clearance of edema fluid into cerebrospinal fluid. A mechanism for resolution of vasogenic brain edema.

J. Neurosurg., 48: 754-764, 1978

RICHTER, D., DAWSON, R.M.C.:

Brain metabolism in emotional excitement and in sleep.

Am. J. Physiol., 154: 73-79, 1948

RODRIGUEZ DE TURCO, E.B., CASCONI, G.D., PEDICONI, M.F., BAZAN, N.G.:

Phosphatidate, phosphatidylinositol, diacylglycerols and free fatty acids in the brain following electroshock, anoxia or ischemia.

In: BAZAN, N.G., BRENNER, R.R., GIUSTO, N.M. (eds.): Function and Biosynthesis of Lipids. Plenum Press, New York, pp. 389-396, 1977

ROSENBLUM, W.L.:

Unsaturated fatty acids and cyclooxygenase inhibitors: Effect on pial arterioles.

Am. J. Physiol., 242, (Heart Circ. Physiol 11): 629-632, 1982

ROTH, E., SCHÜLER, W., SULEDER, O., SOBOL, B.:

Metabolitkonzentrationen in Herz, Gehirn, Niere und Leber des Hundes bei kontrollierter Hypotension.

Z. ges. Exp. Med., 144: 258-272, 1967

ROTHMAN, J.E.:

FFTS-R-A fast fourier transform routine for real valued function.

In: Decus No. 8-143,

Digital Equipment Corporation, Maryland; August 12, 1968

SACHS, L.:

Angewandte Statistik: Planung und Auswertung, Methoden und Modelle.

Springer, Berlin-Heidelberg-New York; 1983

SAINIO, K., STENBERG, D., KESKIMAKI, I., MUURONEN, A., KASTE, M.:

Visual and spectral EEG analysis in the evaluation of the outcome in patients with ischemic brain infarction.

EEG Clin. Neurophysiol., 56: 117-124, 1983

SAMUELSSON, B.:

Prostaglandin endoperoxides and thromboxanes: Role as bioregulators.

In: SCHMITT, F.O., WORDON, F.G. (eds.): The Neurosciences: Fourth Study Program
MIT Press, Cambridge, Mass., USA; pp. 1017-1025, 1979

SAMUELSSON, B.:

The leukotrienes: an introduction.

In: SAMUELSSON, B., PAOLETTI, R. (eds.): Adv. Prostaglandin Thromboxane Leukotriene Res.

Raven Press, New York, Vol. 9, pp 1-17, 1982

SAMUELSSON, B.:

A new class of mediators of immediate hypersensitivity reactions and inflammation. Adv. Prostaglandin Thromboxane Leukotriene Res.

Raven Press, New York, Vol. 11, pp 1-13, 1983

SAUM, W.R., MC GEE, R.Jr., LOVE, J.:

Alteration of the action potential of tissue cultured neuronal cells by growth in the presence of a polyunsaturated fatty acid.

Cellular and Molecular Neurobiology, Vol. 1, No.3: 319-324, 1981

SCHAUL, N., BALL, G., GLOOR, P., PAPPUS, H.M.:

The EEG in cerebral edema.

In: PAPPUS, H.M., FEINDEL, W. (eds.): Dynamics of Brain Edema

Springer, Berlin-Heidelberg-New York; pp. 188-200, 1976

SCHMAHL, F.W., BETZ, E., TALKE, H., HOHORST, H.J.:

Energieriche Phosphate und Metabolite des Energiestoffwechsels in der Großhirnrinde der Katze.

Biochem. Z., 342: 518-531, 1965

SCHMAHL, F.W., BETZ, E., DETTINGER, E., HOHORST, J.H.:

Energiestoffwechsel der Großhirnrinde und EEG bei Sauerstoffmangel.

Plügers Archiv, 292: 46-59, 1966

SCHRÖR, K.:

Prostaglandine und verwandte Verbindungen. Bildung, Funktion und pharmakologische Beeinflussung.

Georg Thieme Verlag, Stuttgart-New York, 1984

SCOTT, R.F., DAOUD, A.S., WORTMAN, B.:

Proliferation and necrosis in coronary and cerebral arteries.

Atheroscler. Res., 6: 499-509, 1966

SEYLAZ, J., MAMO, H., GOAS, Y., HOUDART, R.:

Human CBF regulation and physiologic sleep.

In: RUSSELL, R.W.R. (ed.): Brain and Blood Flow (Proceedings of the Fourth International Symposium on the Regulation of Cerebral Blood Flow).

Pitman, London; pp. 143-149, 1971

SHARBROUGH, F.W., MESSICK, J.M., SUNDT, T.M.Jr.:

Correlation of continuous electroencephalograms with cerebral blood flow measurements during carotid endarterectomy.

Stroke, 4: 674-683, 1973

SHIU, G.K., NEMMER, J.P., NEMOTO, E.M.:

Reassessment of brain free fatty acid liberation during global ischemia and its attenuation by barbiturate anesthesia.

J. Neurochem., 40: 880-884, 1983

SHRAGO, E.:

The effect of long chain fatty acyl-CoA-esters on the adenine nucleotide translocase and myocardial metabolism.

Life Sci., 22: 1-6, 1978

SIESJÖ, B.K., ZWETNOW, N.N.:

The effect of hypovolemic hypotension on extra- and intracellular acid-base parameters and energy metabolites in the rat brain.

Acta Physiol. Scand., 79: 114-124, 1970a

SIESJÖ, B.K., ZWETNOW, N.N.:

Effects of increased cerebrospinal fluid pressure upon adenine nucleotides and upon lactate and pyruvate in the rat brain.

Acta Neurol. Scand., 46: 187-202, 1970b

SIESJÖ, B.K., NILSSON, L.:

The influence of arterial hypoxemia upon labile phosphates and upon extracellular and intracellular lactate and pyruvate concentrations in the rat brain.

Scand. J. Clin. Lab. Invest., 27: 83-96, 1971

SIESJÖ, B.K., FOLBERGROVA, J., MacMILLAN, V.:

The effect of hypercapnia upon intracellular pH in the brain, evaluated by the bicarbonate-carbonic acid method and from the creatine phosphokinase equilibrium.

J. Neurochem., 19: 2483-2495, 1972

SIESJÖ, B.K., INGVAR, M., WESTERBERG, E.:

The influence of bicuculline-induced seizures on free fatty acid concentrations in cerebral cortex, hippocampus, and cerebellum.

J. Neurochem., 39: 796-802, 1982

SIESJÖ, B.K.:

Cerebral circulation and metabolism

J. Neurosurg., 60: 883-908, 1984

SILVERMAN, D.:

Electroencephalographic study of acute head injury in children.

Neurology, (Minn.), 12: 273-281, 1962

SILVERMAN, D.:

The electroencephalogram in anoxic coma.

In: REMOND, A.(ed.): Handbook of Electroencephalography and Clinical Neurophysiology, Vol. 12.

Elsevier, Amsterdam; pp. 81-94, 1975

SINGER, S.J., NICOLSON, G.L.:

The fluid mosaic model of the structure of cell membrane.

Science, 175: 720-731, 1972

SMITH, T.G.Jr., PURPURA, D.P.:

Electrophysiological studies on epileptogenic lesions of cat cortex.

EEG Clin. Neurophysiol., 12: 59-82, 1960

SORENSEN, K., THOMASSON, A., WERNBERG, M.:

Prognostic significance of alpha frequency EEG rhythm in coma after cardiac arrest.

J.Neurol. Neurosurg. Psychiat., 41: 840-842, 1978

STEUDEL, W.L., BECK, U., BECKER, H., HACKER, H.:

Perifocal edema in computerized tomography and EEG changes in patients with tumors of cerebral hemispheres.

In: Cranial Computerized Tomography.

Springer, Berlin-Heidelberg-New York; pp. 188-200, 1976

SUGI, T., SCHUIR, F.J., HOSSMANN, K.-A., ZÜLCH, K.-J.:

The effect of mild microembolic injury on the energy metabolism of the cat brain.

J. Neurol., 223: 285-292, 1980

SUN, G.Y.:

Composition of acyl groups in the neutral glycerides from mouse brain.

J. Neurochem. 17: 445-446, 1970

SUN, G.Y., SU, K.L., DER, O.M.:

Enzymatic regulation of arachidonate metabolism in brain membrane phosphoglycerides.

Lipids, 14: 229-235, 1979

SUNDT, T.M., SHARBROUGH, F.W., PIEPGRAS, D.G., KEARNS, T.P., MESSIK, J.M., O'FALLON, W.M.:

Correlation of cerebral blood flow and electroencephalographic changes during carotid endarterectomy.

Mayo Clin. Proc., 56: 533-543, 1981

SUZUKI, O., YAGI, K.:

Formation of lipoperoxide in brain edema induced by cold injury.
Experientia, 30: 248, 1974

SWANSON, A.G., STAVNEY, L.S., PLUM, F.:
Effects of blood pH and carbon dioxide on cerebral electric activity.
Neurology, (Minneap.), 8: 787-792, 1958

TAKESHITA, H., OKUDA, Y., SARI, A.:
The effects of ketamine on cerebral circulation and metabolism in man.
Anesth., 36: 69-75, 1972.

TEN CATE, J., HORSTEN, G.P.M., KOOPMAN, L.J.:
The influence of the body temperature on the EEG of the rat.
EEG Clin. Neurophysiol., 1:231-235, 1949

TIBERIN, P., PAILLAS, J., GASTAUT, H.:
L'aspect EEG de l'oedeme cerebral.
In: L'Oedeme Cerebral.
Masson, Paris; pp. 60-72, 1963

TROJABERG, W., BOYSEN, G.:
Relationship between EEG, regional cerebral blood flow and internal carotid
artery pressure during carotid endarterectomy.
EEG Clin. Neurophysiol., 34: 61-69, 1973

ULETT, G.A.:
Clinical and experimental studies of mild head injuries.
EEG Clin. Neurophysiol., 7: 496-497, 1955

UNTERBERG, A., DAUTERMANN, C., BAETHMANN, A., MÜLLER-ESTERL, W.:
The kallikrein-kinin system as mediator in vasogenic brain edema. Part 3: Inhi-
bition of the kallikrein-kinin system in traumatic brain swelling.
J. Neurosurg., 64: 269-276, 1986

UNTERBERG, A.:

Veränderungen der Blut-Hirn-Schrankenfunktion und der zerebralen Vasomotorik durch Mediatoren des sekundären Hirnschadens.

Habilitationsschrift, München, 1987 (im Druck)

VIGNAENDRA, V., WILKUS, R.J., COPASS, M.K., CHATRIAN, G.E.:

Electroencephalographic rhythms of alpha frequency in comatose patients after cardiopulmonary arrest.

Neurology, 24: 582-588, 1974

WAHL, M., UNTERBERG, A., BAETHMANN, A.:

Intravital fluorescence microscopy for the study of blood-brain barrier function.

Int. J. Microcirc: Clin. Exp., 4: 3-18, 1985

WALTER, W.G.:

The location of cerebral tumors by elektroencephalography.

Lancet, 2: 305-308, 1936,

WAYS, P., REED, C.F., HANAHAN, D.J.:

Red-cell and plasma lipids in acanthocytosis.

J. Clin. Invest., 42: 1248-1260, 1964

WELSH, F.A., RIEDER, W.:

Evaluation of in situ freezing of cat brain by NADH fluorescence.

J. Neurochem., 31: 299, 1978

WELSH, F.A., GINSBERG, M.D., RIEDER, W., BUDD, W.W.:

Deleterious effect of glucose pretreatment on recovery from diffuse cerebral ischemia in the cat. II. Regional metabolite levels.

Stroke, 11: 355-363, 1980

WEST, M., PARKINSON, D., HAVLICEK, V.:

Spectral analysis of the elektroencephalographic response to experimental concussion in the rat.

EEG Clin. Neurophysiol., 53: 192-200, 1982

WESTMORELAND, B.F., KLASS, D.W., SHARBRUGH, F.W., REAGAN, T.J.:

Alphacoma. Elektroencephalographic, clinical, pathological and etiologic correlations.

Arch. Neurol., 32: 713-718, 1975

WINTERS, W.:

Epilepsy or anesthesia with ketamine?

Anesthesiology, 36: 309-312, 1972

WOJTCZAK, L.:

Effect of long-chain fatty acids and acyl-CoA on mitochondrial permeability, transport, and energy-coupling processes.

J. Bioenerget. Biomembr., 8: 293-311, 1976

YOSHIDA, M., INOH, S., ASANO, T., SANO, K., KUBOTA, M., SHIMAZAKI, H., UTEA, N.:

Effect of transient ischemia on free fatty acids and phospholipids in the gerbil brain.

J. Neurosurg., 53: 323-331, 1980

YOSHIDA, S., ABE, K., BUSTO, R., WATSON, B.D., KOGURE, K., GINSBERG, M.D.:

Influence of transient ischemia on lipid-soluble antioxidants, free fatty acids and energy metabolites in rat brain

Brain. Res., 245: 307-316, 1982

YOSHIDA, S., HARIK, S.I., BUSTO, R., SANTISO, M., MARTINEZ, E., GINSBERG, M.D.:

Free fatty acids and energy metabolites in ischemic cerebral cortex with

noradrenaline depletion.

J. Neurochem., 42: 711-717, 1984

ZWETNOW, N.N.:

Effects of increased cerebrospinal fluid pressure on the blood flow and the energy metabolism of the brain.

Acta Physiol. Scand. Suppl., 339: 1-27, 1970

Lebenslauf

Am 12. Februar 1957 erblickte mich in München das Licht. Meine Eltern, Dr. med. Wilhelm Schürer, Internist, und seine Gemahlin Dr. phil. Elisabeth Schürer, geborene Weddigen, Regieassistent, nannten mich Harald Ludwig Walter.

Von 1963 bis 1967 schickten sie mich in die Volksschule. Zwischen 1967 und 1976 besuchte ich das Gymnasium Berchtesgaden, wo ich denken lernte, und mir die allgemeine Hochschulreife erteilt wurde.

Herbst 1976 bis Frühjahr 1977 Studium der Kunstgeschichte in Perugia und Ancona, Italien. Zum Sommersemester 1977 Aufnahme des Studiums der Humanmedizin an der Alma Mater zu München.

1979, Physikum; 1980, I. Staatsexamen; 1982, II. Staatsexamen.

Dazwischen Famulaturen in Berchtesgaden, Reichenhall, Rosenheim.

Herbst 1980 Beginn einer experimentellen Studie über "Hirnstoffwechsel und -funktion beim experimentellen Schädel-Hirn-Trauma" ^{*} am Institut für Chirurgische Forschung, München, Leitung Prof. Brendel. Dort lernte ich hervorragende Wissenschaftler kennen und mich anpassen.

Von Februar 1983 bis Juni 1983 Ableistung des chirurgischen Tertials des "Praktischen Jahres" am Brigham & Women's Hospital der Harvard Universität in Boston, MA, USA. Zu jener Zeit wurde mir klar, daß ich ein chirurgisches Fachgebiet wählen werde.

November 1983, Abschluß des Humanmedizinstudiums mit dem III. Staatsexamen. Dezember 1983 bis Juli 1984 Abschluß des experimentellen Teils der Doktorarbeit, erste Niederschrift und Vorbereitung auf den klinischen Teil des amerikanischen Staatsexamens (FMGEMS), welches ich im Juli bestand.

September 1984 bis November 1985 Research Fellow im Department for Experimental Medicine, Pharmacia AB, Uppsala, Schweden, Leitung Prof. K. Arfors. Seit Dezember 1985 wissenschaftliche Hilfskraft am Institut für Chirurgische Forschung, Klinikum Großhadern, Ludwig-Maximilians-Universität, München bei Professor Baethmann.

Seit Dezember 1985 integriert im Dienstplan der Chirurgischen Universitäts-Klinik, Klinikum Großhadern, Leitung Prof. Dr. G. Heberer.

1986 Travel award der Europ. Soc. for Microcirculation für den Beitrag "Effects of Anti-Neutrophil Serum (ANS) and Superoxiddismutase (SOD) on postischemic ce-

rebral blood flow in the rat".

*

Die Arbeit wurde mit einem Stipendium zur Förderung des wiss. Nachwuchses an den Hochschulen in Bayern unterstützt.

Abschließende Bemerkungen

Die Experimente der vorliegenden Arbeit wurden am Institut für Chirurgische Forschung der Ludwig-Maximilians-Universität München in der Arbeitsgruppe von Prof. Dr. A. Baethmann durchgeführt. Das Projekt wurde durch die Deutsche Forschungsgemeinschaft (Ba 452/5) unterstützt.

Ohne die Assistentinnen Hildegard Fuderer, Ulrike Goerke, Angelika Konrad, Sylvia Schneider und Barbara Stöpfel, die bei der Durchführung der Versuche und bei der Aufarbeitung des umfangreichen Materials halfen wäre das Projekt kaum durchführbar gewesen.

Ruth Demmer und Annemarie Sperlein halfen mit großem Einsatz bei der Erstellung des Manuskripts. Ihnen allen gilt mein Dank .

Für seine Hilfe am EEG-Computer möchte ich unserem EDV-Techniker Franz Förtsch danken.

Meinem Mitdoktoranden Manfred Lange danke ich für die gute Zusammenarbeit bei der Versuchsdurchführung.

Dr. Andreas Unterberg, dem unermüdlichen Assistenten danke ich für die Betreuung während meiner Doktorandenzeit.

Besonders danken möchte ich Prof. Baethmann. Er führte mich in die Welt der Wissenschaft ein, weckte Begeisterung, erzog mich zur Geduld und Beharrlichkeit. Durch sein umfassendes Fachwissen, kritisches Denkvermögen und seine guten Ideen wurde diese Arbeit ermöglicht. Danken möchte ich auch für den Langmut, den er bei der Durchsicht des Manuskripts mit mir bewies.

Herrn Prof. Brendel gilt mein besonderer Dank. Der Geist, die Atmosphäre die am Institut herrscht kommt von ihm. Dank seiner wurde ich vor 6 Jahren im Institut als Doktorand aufgenommen, und darf auch heute noch als Assistent meine Arbeit fortsetzen. Er ist für mich eine tief beeindruckende, lebensbejahende Persönlichkeit. Prof. Brendel ist ein Vorbild für mich.

